

**Untersuchungen über Adsorption und Abgabe
verschiedener Antiseptika in Suspensionen und
Hydrogelen von kolloidaler Kieselsäure
(Aerosil [®]) und von Silikaten**

ERICH WOLFERSEDER

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026



Dissertationsdruck Franz Frank, München 23,
Werneckstraße 27, Tel. 34 36 51

Untersuchungen über Adsorption und Abgabe verschiedener Antiseptika
in Suspensionen und Hydrogelen von kolloidaler
Kieselsäure (Aerosil [®]) und von Silikaten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt

von

Erich Wolferseder

aus

Otzing/Niederbayern

1965

Berichterstatter: 1. Professorin Dr.E. U l l m a n n
2. Professor Dr.E. B a m a n n

Tag der mündlichen Prüfung: 24. November 1965

Die Hochachtungsvolle Unterschrift des Sohnes
verleiht der Brief eine gewisse Würde und zeigt die
Bewertung der Eltern durch den Sohn. Es ist
deshalb wichtig, dass die Eltern dies mit
Besorgnis wahrnehmen.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

Es ist mir eine große Freude, Ihnen
hiermit zu schreiben und Ihnen
zu sagen, dass ich sehr dankbar
für die Unterstützung bin, die ich
von Ihnen erhalte.

**Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit**

Ich bin sehr dankbar für die
Unterstützung, die ich von Ihnen
erhalte.

Es ist mir eine große Freude, Ihnen
hiermit zu schreiben und Ihnen
zu sagen, dass ich sehr dankbar
für die Unterstützung bin, die ich
von Ihnen erhalte.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

Es ist mir eine große Freude, Ihnen
hiermit zu schreiben und Ihnen
zu sagen, dass ich sehr dankbar
für die Unterstützung bin, die ich
von Ihnen erhalte.

Die experimentellen Untersuchungen zu dieser Arbeit wurden in der Zeit von November 1960 bis Juli 1964 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Meiner hochverehrten akademischen Lehrerin

Frau Professorin Dr. Elsa U l l m a n n ,
unter deren Anleitung diese Arbeit entstand, danke ich herzlich für die Lenkung und hervorragende Betreuung meiner Studien.

Zu grossem Dank verpflichtet bin ich ebenfalls

Herrn Privatdozent Dr. Karl T h o m a
für die intensive Förderung meiner Arbeit.

Meinen akademischen Lehrern, insbesondere

Herrn Professor Dr. Eugen B a m a n n ,
Vorstand des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, danke ich ergebenst für das mir stets bekundete Wohlwollen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>Einführung</u>	1
B. <u>Ergebnisse der Untersuchungen</u>	3
I. Das Verhalten antiseptischer Arzneistoffe in Anwesenheit von kolloidaler Kieselsäure (Aerosil®), weissem Ton (Bolus alba) und Talk	3
1. Struktur der untersuchten Siliciumverbindungen . . .	3
a. Amorphe Kieselsäure (Aerosil®)	3
b. Kristalline Silikate mit Schichtstruktur	5
2. Zur Frage einer Wechselwirkung von Invertseifen mit silikatischen Hilfsstoffen	8
a. Adsorption von Invertseifen an Aerosil®, weissen Ton und Talk	8
b. Beeinflussung der rheologischen Eigenschaften von Aerosil®-Suspensionen durch Invertseifen	15
c. Diskussion der Ergebnisse	19
3. Arzneistoffabgabe aus Suspensionen und Hydrogelen von Aerosil®, weissem Ton und Talk	22
a. Mikrobiologische Untersuchungsbefunde	22
b. Diskussion der Ergebnisse	28
II. Wechselwirkungen von Montmorilloniten mit Antiseptika . .	30
1. Arzneistoffabgabe aus Suspensionen und Hydrogelen des Bentonits	31
2. Zur Sorption von Arzneimitteln an Bentonit . .	39
a. Abhängigkeit der Sorption von der chemischen Struktur der Arzneimitteln	39
b. Einfluss der austauschfähigen Kationen des Bento- nits auf die Wertminderung von Antiseptika	41

3. Auswirkungen der Arzneistoffsorptions auf das rheologische Verhalten und die Stabilität von Hydrogelen und Suspensionen des Bentonits	43
--	----

C. Experimenteller Teil 46

I. Physikalisch-chemische Untersuchungen von Suspensionen und Hydrogelen des Aerosils [®] , weissen Tons, Talks und Bentonits in Gegenwart von Arzneistoffen	46
1. Erstellung von Adsorptionsisothermen	46
2. Thixotropiemessungen an Hydrogelen des Bentonits	52
3. Ermittlung der Quasiviskosität η_Q von Suspensionen und Hydrogelen des Aerosils [®]	55

II. Bakteriologische Untersuchungen mit Hilfe des Agardifusionstestes 57

1. Arzneistoffabgabe verschiedener Antiseptika aus Suspensionen und Hydrogelen von kolloidaler Kieselsäure (Aerosil [®]) und von Silikaten	57
a. Einfluss von kolloidaler Kieselsäure und von Silikaten auf die antibakterielle Wirksamkeit von Antiseptika	57
b. Einfluss von Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat (Veegum [®]) auf die antibakterielle Wirksamkeit von Antiseptika	61
2. Beschreibung der mikrobiologischen Versuche	62

III. Analytische Untersuchung der Arzneistoffabgabe aus Suspensionen und Hydrogelen von kolloidaler Kieselsäure (Aerosil[®]) und von Silikaten 63

1. Ermittlung der an Aerosil [®] , weissen Ton und Talk nicht gebundenen Arzneistoffmenge	63
--	----

a. Analytisch-chemische Bestimmung der nicht adsorbierten Anteile	63
b. Bestimmung der Arzneistoffabgabe durch Membranalalyse	63
2. Vergleichende Untersuchung der mit verschiedenen Methoden erhaltenen Ergebnisse der Arzneistoffabgabe .	64
3. Bestimmung der Sorptionskapazität von Bentonit . . .	69
D. <u>Zusammenfassung</u>	70
E. <u>Literaturverzeichnis</u>	73

A. Einführung

Anorganische Arzneihilfsstoffe auf Silikatbasis werden in Form von weissem Ton und Talk seit langem zur Arzneibereitung herangezogen, wobei die vor etwa zwei Jahrzehnten in zunehmendem Masse einsetzende Verwendung neuerer anorganischer Gelbildner die Anzahl und Anwendungsmöglichkeiten dieser Hilfsstoffgruppe stark erweitert hat.

Besondere Bedeutung haben dabei die reine amorphe Kieselsäure (Aerosil[®]) sowie kolloide, wasserhaltige Aluminiumsilikate vom Typ des Montmorillonits (Bentonit, Veegum[®]) gewonnen.

Eine empirische Anwendung solcher silikatischer Hilfsstoffe, die sich lediglich an den augenscheinlichen Vorzügen orientiert, erweist sich jedoch als problematisch, da die heute verwendeten, dieser Stoffgruppe angehörenden Verbindungen wohl ähnliche technologische Verwendungsmöglichkeiten, jedoch voneinander abweichende chemische Struktur und unterschiedliche physikalisch-chemische Eigenschaften aufweisen.

Im Falle solcher Trägerstoffe in Arzneizubereitungen sind daher auch unterschiedliche Auswirkungen auf das Verhalten gegenüber Arzneistoffen zu erwarten, Auswirkungen über die bis heute häufig unklare Vorstellungen infolge unzureichender Untersuchungen bestehen.

Während im allgemeinen bei Verwendung von weissem Ton und Talk eine mässige Beeinflussung von Wirkstoffen durch Adsorptionserscheinungen erwartet wird, erfolgt insbesondere die pharmazeutische Verwendung der neueren anorganischen Gelbildner bisher ohne umfassendere Kenntnis möglicher Wechselwirkungen mit Arzneistoffen.

Die bemerkenswerten physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser Stoffe, wie insbesondere die Verhaltensweise der mit reaktionsfähigen Silanolgruppen besetzten Oberflächenstruktur des Aerosils^(R) sowie die Fähigkeit der Montmorillonite, organische Kationen auszutauschen, gaben die Veranlassung, mit der vorliegenden Arbeit die qualitativen und quantitativen Wechselwirkungen von Antiseptika und Chemotherapeutika mit solchen anorganischen Quellmitteln zu untersuchen.

Die nachfolgenden mikrobiologischen, chemisch-analytischen und physikalisch-chemischen Versuchsergebnisse vermitteln einen Einblick in den Umfang der Einwirkungen anorganischer Hilfsstoffe auf Arzneistoffe und grenzen ihre Verwendungsmöglichkeiten in der Arzneibereitung ab.

B. Ergebnisse der Untersuchungen

I. Das Verhalten antiseptischer Arzneistoffe in Anwesenheit von kolloidaler Kieselsäure (Aerosil[®]), weissem Ton (Bolus alba) und Talk

Kolloidale Kieselsäure (Aerosil), weisser Ton und Talk finden in zahlreichen Arzneiformen wie Pudern, Pasten, Tabletten und Suspensionen als Spreng-, Gleit-, Verdickungs- und Adsorptionsmittel z.T. gleichartige Verwendung. Hinsichtlich ihrer Struktur und physikalisch-chemischen Eigenschaften zeigen diese drei Hilfssubstanzen allerdings erhebliche Unterschiede.

1. Struktur der untersuchten Siliciumverbindungen

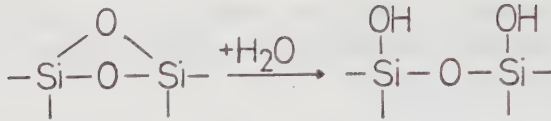
a. Amorphe Kieselsäure (Aerosil[®])

Aerosil ist reinstes Siliciumdioxid von röntgenamorpher Beschaffenheit mit einer Oberfläche von $175 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$. Da die Grösse der kugelförmigen Teilchen 10 - 40 μ beträgt, ist eine Einordnung in den Bereich der Kolloide gegeben (18).

Als pyrogen gewonnenes Siliciumdioxid unterscheidet sich Aerosil von den aus Flüssigkeiten gefällten Kieselsäuren nicht nur durch die grössere Reinheit und die porenfreie Oberfläche, sondern auch durch die geringere Anzahl von Silanolgruppen pro Oberflächeneinheit.

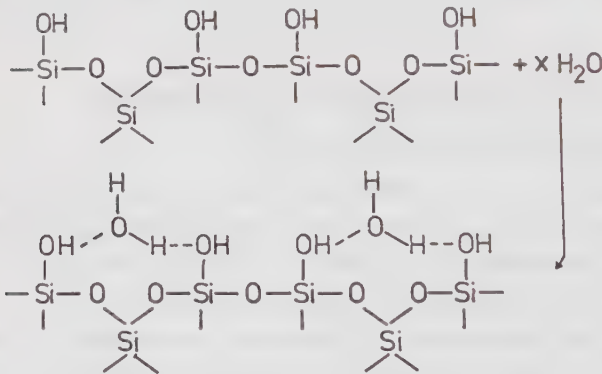
Obwohl Si-Atome ausnahmslos tetraedrische Struktur mit 4 Sauerstoffatomen aufweisen, ist diese Konfiguration an den Bruchflächen (Oberflächen) der Struktur zunächst nicht möglich und muss durch Anlagerung von Wasser unter Ausbildung von Silanolgruppen hergestellt werden (51). Aerosil zeigt deshalb die besonders ausgeprägte Tendenz, Wasser zu adsorbieren und chemisch zu binden. Dabei sind an der Oberfläche des Aerosils drei Möglichkeiten der Wechselwirkung mit Wasser gegeben:

1. Die Siloxangruppen werden durch Wasser zu Silanolgruppen hydrolysiert:



Das auf diese Weise gebundene Wasser kann erst durch Temperaturen von über 800°C entfernt werden.

2. Die so gebildeten Silanolgruppen binden Wasser durch doppelte Wasserstoffbrücken in einer Monoschicht:



Diese chemisorbierte Monoschicht an Wasser kann bei 400°C entfernt werden.

3. Die chemisorbierte Monoschicht vermag durch unspezifische Mehrschichtadsorption weiteres Wasser zu binden. Dabei können bis zu 40 % des Aerosilgewichtes an Wasser aufgenommen werden, ohne dass die Eigenschaften eines freifliessenden, trocken erscheinenden Pulvers verloren gehen. Das auf diese Weise gebundene Wasser kann bereits durch Erhitzen auf 115°C wieder abgetrennt werden.

Die hohe Adsorptionsfähigkeit von Aerosil gegenüber Wasser sowie seine ausserordentlich grosse Oberfläche lässt

auch die Adsorption arzneilicher Wirkstoffe z.B. über Wechselwirkungen mit den Silanolgruppen erwarten. Jedoch vermittelt die einschlägige Literatur kein einheitliches Bild.

Während Aerosil einerseits als gutes Adsorptionsmittel für Farbstoffe (21), arzneiliche Puderbestandteile (27) und - in unpolaren Lösungsmitteln - auch für Phenol gilt (13), wurde andererseits bei Verwendung als Tablettenhilfsstoff (31), als Klärmittel bei Alkaloidbestimmungen (12) sowie bei der Herstellung von Extractum Belladonnae (14) keine Adsorption enthaltener Wirkstoffe nachgewiesen.

b. Kristalline Silikate mit Schichtstruktur

a. Weisser Ton (Bulus alba)

Im Gegensatz zur Struktur der kolloiden Kieselsäure (Aerosil) liegen im Falle von weissem Ton, welcher zum Typ der Kaolinite zählt, völlig andere Verhältnisse vor. Dieser hat lamellare Struktur.

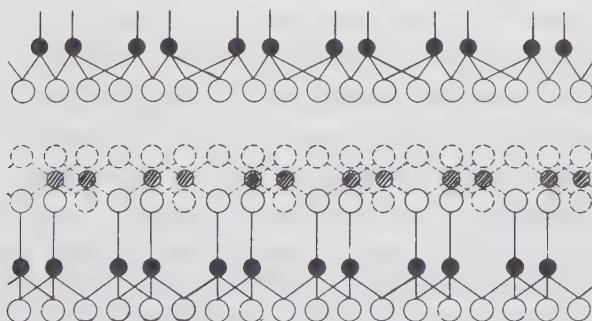
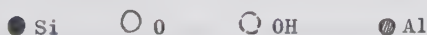


Abb. 1 Schichtstruktur von Kaolinit ⁺)



⁺) nach K.S. Jewstropjew und N.A. Toropow (34)

Die Verknüpfung der Lamellen erfolgt über Wasserstoffbrücken, welche die Hydroxylgruppen der die Lamelle begrenzenden Oktaederschicht - gebildet aus Al und OH - mit den Sauerstoffatomen der nächsten Schicht verbinden. Durch die besondere Gruppierung - die Hydroxylgruppen liegen direkt über den freien Stellen des hexagonalen Netzes von Sauerstoffatomen der nächsten Schicht - sind Einlagerungen von Wasser oder anderen Molekülen nicht möglich (33).

Das ausgezeichnete Wassersorptionsvermögen solcher Tone wird lediglich durch Hydratationsvorgänge an der Oberfläche sowie über die Dissoziation und Hydratation austauschfähiger Kationen ermöglicht (38).

Für eine Sorption von Arzneistoffen an Kaolinitoberflächen sind Wasserstoffbrückenbindungen, Ionenaustauschreaktionen und damit Verdrängung von Hydratationswasser in Betracht zu ziehen (40).

Durch solche Reaktionen lassen sich auch Adsorption von Alkaloiden (2, 26), Invertseifen (9), Phenothiazinderivaten (49), Bakterientoxinen (4) und Mikroorganismen (3) erklären.

β. Talk

Ebenso wie weisser Ton gehört auch Talk als Silikat dem "Schichtstrukturtyp" an. Während es sich bei Kaolinit um einen "1:1 Silikattyp" handelt, finden wir bei Talk den "2:1 Strukturtyp" vor (siehe auch Bentonit), d.h. zwei tetraedrische Si-O - Schichten schliessen eine oktaedrische Schicht, bestehend aus Mg^{2+} , O^{2-} und OH-Ionen ein (Abb.2).

Die Verbindung zwischen den Schichtpaketen wird durch VAN DER WAALS'sche Kräfte bewirkt, da die verbindenden ("verkittenden") Alkaliionen fehlen. Solche Schichten können sich daher leicht gegeneinander verschieben und verursachen charakteristische, pharmazeutisch verwertbare Eigenschaften wie Weichheit und Glätte.

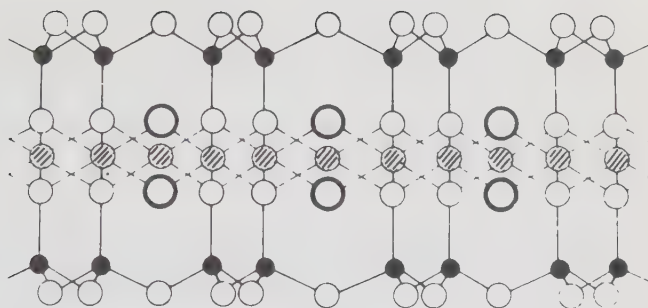


Abb. 2 Schichtstruktur von Talk ⁺)



Da die hydratisierenden Kationen zwischen den Silikatschichten des Talks fehlen, kann keine Quellung erfolgen und das Aufsaugvermögen gegenüber Wasser ist dementsprechend gering.

Diese in sich elektroneutralen Schichten bedingen weitgehend chemische Indifferenz, daher hat Talk im allgemeinen nur ein geringes Adsorptionsvermögen für Arzneistoffe.

⁺) nach K.S. Jewstropjew und N.A. Toropow (34)

2. Zur Frage einer Wechselwirkung von Invertseifen mit silikatischen Hilfsstoffen

Am Modell von Arzneistoffen aus der Körperklasse der grenzflächenaktiven quartären Ammonium- und Pyridiniumverbindungen wurde das Adsorptionsvermögen von Aerosil, weissem Ton und Talk studiert sowie die in Folge von Wechselwirkungen auftretenden Beeinflussungen der rheologischen Eigenschaften von Aerosilsuspensionen in die Fragestellung einbezogen.

Für die Beurteilung der Analysenergebnisse kommt der Struktur dieser Hilfsstoffe besondere Bedeutung zu.

a. Adsorption von Invertseifen an Aerosil[®], weissen Ton und Talk

Bakteriologische und analytisch-chemische Untersuchungen ergeben, dass Aerosil in wässriger Suspension grenzflächenaktive quartäre Ammonium- und Pyridiniumverbindungen in erheblichem Ausmass adsorbiert. Dabei ist die Arzneistoffabgabe aus Aerosilsuspensionen derjenigen aus Suspensionen des weissen Tones vergleichbar; Talk adsorbiert dagegen viel weniger.

Die Überprüfung der Adsorptionsfähigkeit der Adsorbentien durch Erstellung der Adsorptionsisothermen zeigt ein unterschiedliches Adsorptionsverhalten auf:

Wie aus Abb.3 hervorgeht, ist die Adsorptionskapazität von Aerosil gegenüber den Desinfektions- und Konservierungsmitteln Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid und Cetylpyridiniumchlorid ausserordentlich abhängig von der Konzentration des Adsorbendums.

Über quantitative Unterschiede hinaus bestehen zwischen Aerosil und den Schichtstruktur-Silikaten weisser Ton und Talk signifikante qualitative Unterschiede im Verlauf der Adsorptionsisothermen.

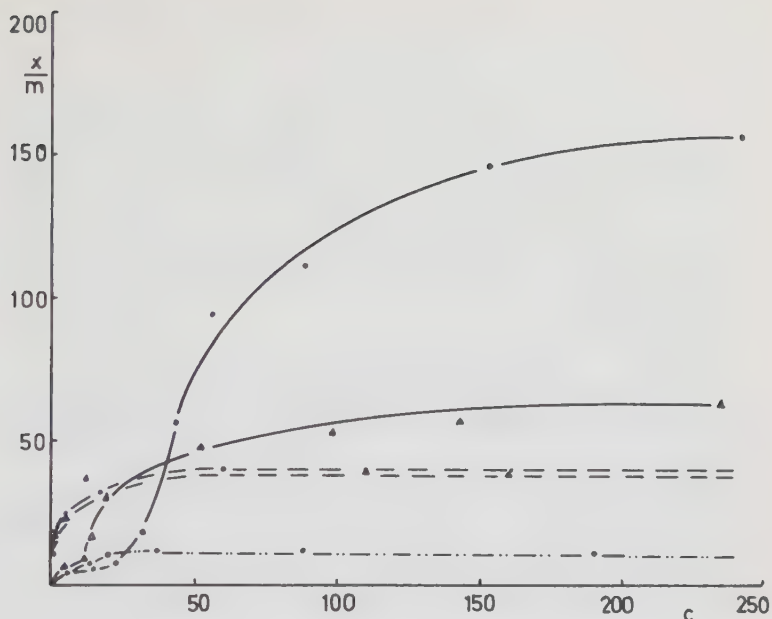
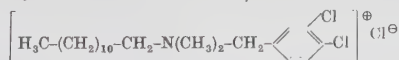
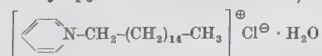


Abb. 3 Adsorptionsisothermen von grenzflächenaktiven quartären Ammonium- und Pyridiniumverbindungen an Aerosil, weissen Ton und Talk

• ————— • Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid/ Aerosil



▲ ————— ▲ Cetylpyridiniumchlorid/ Aerosil



• - - - - - • Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid / weisser Ton

▲ - - - - - ▲ Cetylpyridiniumchlorid / weisser Ton

• • Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid / Talk

α. Adsorptionsverhalten von weissem Ton und Talk

Bei weissem Ton und Talk wird nach Adsorption geringer Konzentrationen an Invertseifen (steiler Kurvenanstieg) und Belegung der Oberfläche mit einer Monoschicht an Adsorbendum ein Sättigungspunkt erreicht, der eine weitere Adsorption der Arzneistoffe ausschliesst; die Ton- und Talk-Adsorptionsisothermen verlaufen in diesem Bereich parallel zur Abszisse.

Wie Abb.4 zeigt, entspricht das Bindungsvermögen von weissem Ton gegenüber Cetylpyridiniumchlorid und Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid einer Langmuir-isotherme. Eine Darstellung gemäß der Gleichung nach Freundlich (siehe S.47) ist über den gesamten Konzentrationsbereich des Adsorbendums hinweg nicht möglich (Abb.30). Nur im niedersten Konzentrationsbereich entsprechen die erhaltenen Werte einer Geraden; Berechnungen der Adsorptionsisotherme n sowie der Konstante k können daher nicht vorgenommen werden.

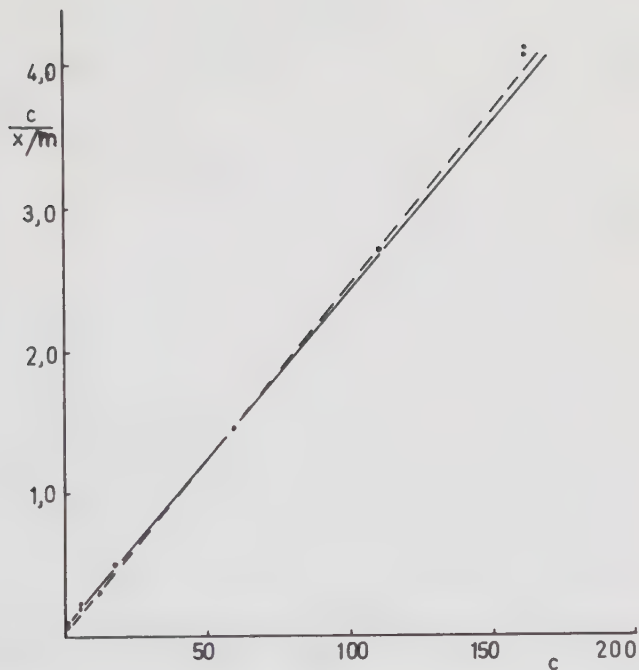


Abb. 4 Langmuir-Adsorptionsisothermen von grenzflächen-
aktiven quartären Ammonium- und Pyridiniumver-
bindungen an weissen Ton

———— Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzyl-
ammoniumchlorid
- - - - - Cetylpyridiniumchlorid

β. Verhalten von Aerosil[®]

Das amorphe Siliciumdioxid zeigt ein andersgeartetes Adsorptionsvermögen (Abb. 3, 5 u. 28):

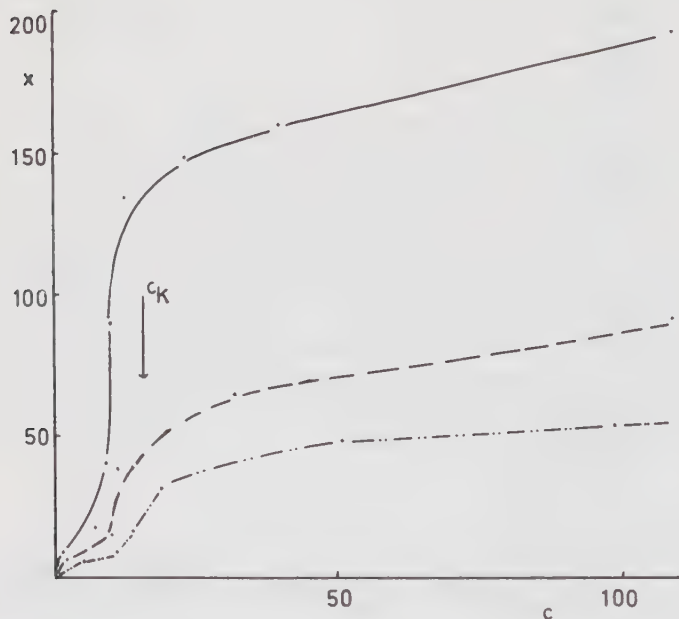


Abb. 5 Adsorptionsisothermen von Cetylpyridiniumchlorid an Aerosil

—————	Aerosil	4g	—————→	c_k	Cetylpyri-
- - - - -	"	2g			dinium-
- · - · - ·	"	1g			chlorid +)

Im untersten Isothermenabschnitt steigt die Kurve leicht an, erreicht einen primären Sättigungsbereich und strebt nach einem erneuten, nunmehr steilen Anstieg bei höheren Konzentrationen des Adsorbendums einer endgültigen

+) ermittelt in wässriger Lösung

Sättigung zu. Das S-förmige Kurvenbild der Aerosil-Isotherme (Abb. 3,5,28 u.29) ist damit dem Typ einer Mehrschichtadsorption zuzuordnen und entspricht den Vorstellungen von S. Brunauer, P.H. Emmet und E.Teller (17).

Übereinstimmung mit Langmuir- oder Freundlich-Isothermen ist weder über den gesamten Konzentrationsbereich des Adsorbendums noch über grössere Abschnitte zu verzeichnen (Abb.6 u.31).

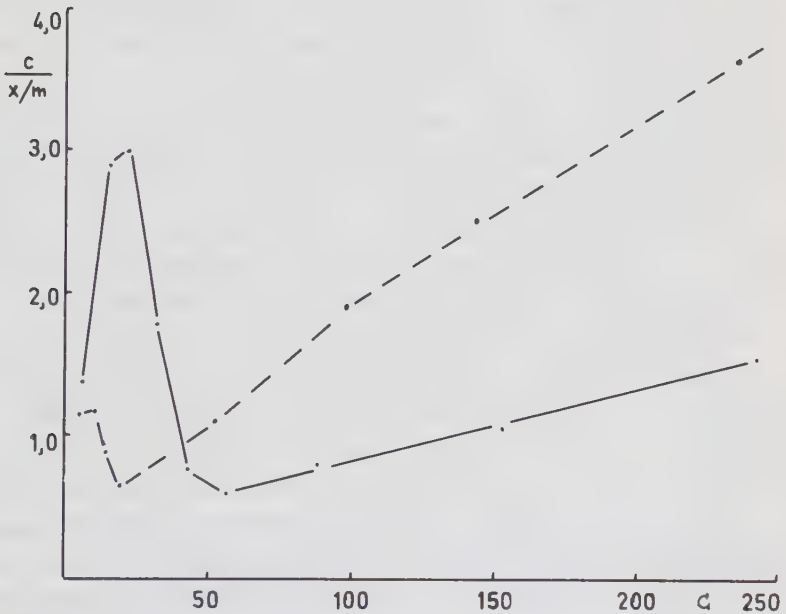


Abb. 6 Langmuir-Adsorptionsisotherme von Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid und Cetylpyridiniumchlorid an Aerosil

———— Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid

- - - - - Cetylpyridiniumchlorid

Die Ursache für quantitative Unterschiede z.B. im Falle von Cetylpyridiniumchlorid und Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid - Aerosil (Abb.3) können auf die sehr unterschiedlichen molekularen Strukturen dieser Verbindungen zurückgeführt werden.

Verändert man die Aerosilmengen bei gleichbleibenden Konzentrationsverhältnissen der quartären Ammonium- und Pyridiniumverbindungen, so wird die Absolutmenge an adsorbierter Invertseife (Adsorption pro Gramm Adsorbens) bei gleichbleibender Tendenz der Isothermen entsprechend grösser (Abb. 5 u. 28). Bei Gegenwart von 8 % Aerosil ist daher mit einer Bindung sehr erheblicher Arzneistoffmengen aus wässrigen Invertseifenlösungen zu rechnen. Wie aus dem Verlauf der Adsorptionsisothermen eindeutig hervorgeht, kann jedoch bei keinem Konzentrationsverhältnis eine Adsorption der Gesamtmenge an Adsorbendum eintreten.

Für die Erklärung der Ursachen dieses Adsorptionsverhaltens der Invertseifen kommt der Tatsache entscheidende Bedeutung zu, dass diese Verbindungen als typische Assoziationskolloide in wässrigen Lösungen Micellen ausbilden.

Zahlreiche Autoren haben sich mit der Adsorbierbarkeit micellbildender Stoffe an Adsorbensoberflächen beschäftigt und im Bereich der kritischen Konzentration c_k charakteristische Veränderungen beobachtet (9, 24, 45, 47, 55).

Im Falle von Aerosil lässt sich nachweisen, dass zwischen dem Verlauf der Adsorptionsisothermen von Cetylpyridiniumchlorid und Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid und dem Bereich ihrer kritischen Micellkonzentration eine direkte Beziehung besteht (Abb.5 u. 28). Demnach setzt zunächst eine begrenzte Bindung von Einzelionen der Arzneistoffmoleküle ein. Erst mit Erreichen der kritischen Micellkonzentration (c_k Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid = 0,069 %, c_k Cetylpyridiniumchlorid = 0,032 %) der Invertseifen tritt eine signifikante Änderung des Adsorptionsvorganges in Erscheinung.

b. Beeinflussung der rheologischen Eigenschaften
von Aerosil®-Suspensionen durch Invertseifen

Die Quasiviskosität wässriger Aerosil-Dispersionen wird durch Invertseifen in bemerkenswerter Weise in Abhängigkeit von der Konzentration der grenzflächenaktiven quartären Ammoniumverbindungen beeinflusst.

Wie aus Abb.7 hervorgeht, bewirken bereits geringe Mengen von Cetylpyridiniumchlorid (0,005 %) Viskositätserhöhung einer wässrigen 8%igen Aerosil-Dispersion. Bei Inkorporierung von 0,02 % des Antiseptikums erreicht die Quasiviskositätskurve bereits ihr Maximum, um bei einer weiteren Erhöhung der Invertseifenkonzentration annähernd auf den ursprünglichen Wert der rein wässrigen Aerosil-Dispersion zurückzukehren. Die Stabilität der Aerosil-Suspensionen wird bei Inkorporierung höherer Cetylpyridiniumchloridmengen (> 0,5 %) infolge Sedimentationserscheinungen geringer.

Ein ähnliches Bild erhalten wir bei gleicher Versuchsanordnung bei Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid.

Auch hier steigt bei Anwesenheit von 0,005 % der Invertseife die Quasiviskosität merklich an und erreicht wie im Falle von Cetylpyridiniumchlorid bei ca. 0,02 % ein Maximum. Einem Abfall der Viskositätswerte bei Anwesenheit von 0,05 - 0,2 % des Antiseptikums folgt hier bei weiterer Erhöhung der Invertseifenkonzentration wieder ein Viskositätsanstieg. Dabei tritt bei einer Konzentration von 0,5 - 1 % der quartären Ammoniumverbindung ein zweites Maximum auf.

Bei einem Gehalt von mehr als 2 % Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid geht nicht nur der viskositäts-erhöhende Effekt der Invertseife verloren, sondern darüber hinaus ist auch bei der Herstellung der Aerosil-Suspensionen Inhomogenität durch Verklumpung der Teilchen zu beobachten.

Für einen solchen abermaligen Anstieg und Abfall der Quasiviskosität bestehen bisher keine hinreichenden Erklärungsmöglichkeiten.

In diesem Zusammenhang sei noch besonders darauf verwiesen, dass im Falle von Cetylpyridiniumchlorid die Konzentration der kritischen Micellbildung im Bereich des Viskositätsmaximums liegt, während bei Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid die Ausbildung von Micellaggregaten (in den wässrigen Lösungen) zwischen den beiden viskositätserhöhenden Konzentrationsbereichen gefunden wurde (S.18).

Bei Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Messwerte lässt sich erkennen, dass die Art der Herstellung von Aerosil-Dispersionen von entscheidender Bedeutung ist. Besonders in den stark viskositätserhöhenden Konzentrationsbereichen der Invertseifen treten quantitativ unterschiedliche Quasiviskositätswerte auf. Der Verlauf der Kurven ändert sich jedoch nicht.

Die Messwerte bei mittlerem Schergefälle charakterisieren das Viskositätsverhalten besser als die Werte bei höchstem D-Wert (Abb. 7 u. 8).

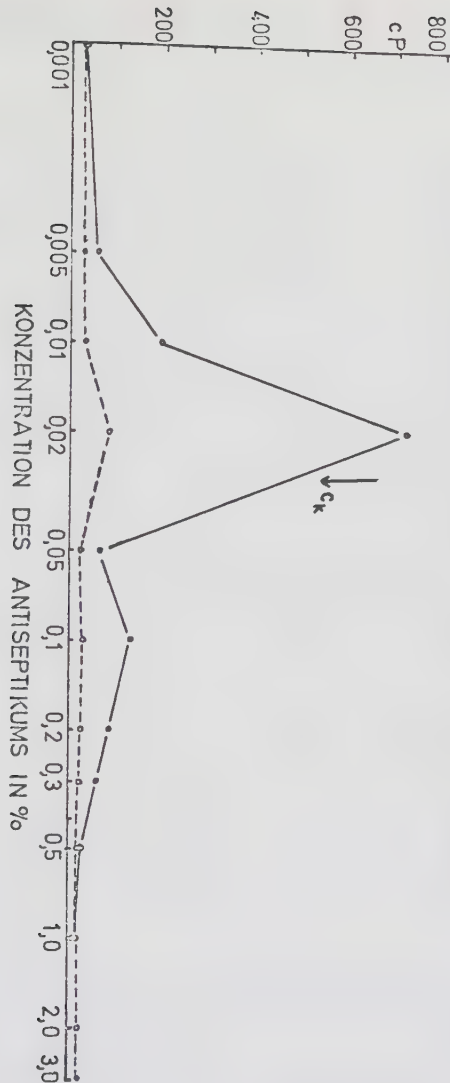


Abb. 7 Quasiviskositätskurve einer wässrigen Aerosil-Dispersion (8 %) in Abhängigkeit vom Gehalt an Cetylpyridiniumchlorid und dem Schergefälle D

— $D = 46 \text{ sec}^{-1}$
 --- $D = 414 \text{ sec}^{-1}$

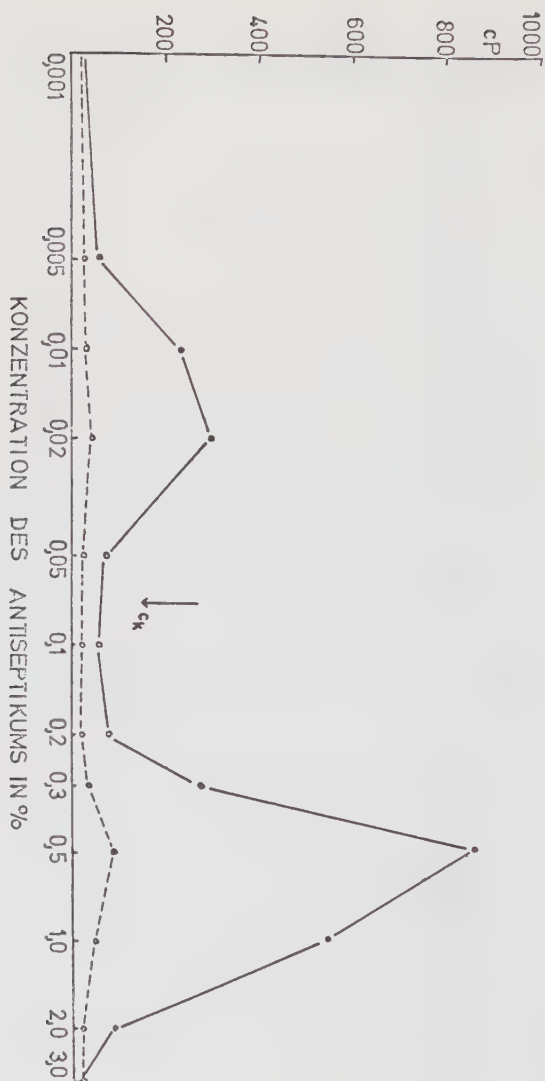


Abb. 8 Quasiviskositätskurve einer wässrigen Aerosil-Dispersion (8 %) in Abhängigkeit vom Gehalt an Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid und dem Schergefälle D

— $D = 46 \text{ sec}^{-1}$
 - - - $D = 414 \text{ sec}^{-1}$

c. Diskussion der Ergebnisse

Wie aus den Untersuchungen hervorgeht, bestehen im Adsorptionsverhalten der Silikate weisser Ton und Talk gegenüber der Adsorption von Invertseifen an Aerosil erhebliche qualitative und quantitative Unterschiede. Während weisser Ton und Talk im Gegensatz zu Aerosil Invertseifen nur schwächer zu binden vermögen - wobei dem Ton eine bedeutend grössere Adsorptionskapazität zukommt - treten im Falle von Aerosil Adsorptionsvorgänge in Erscheinung, die durch Langmuir- bzw. Freundlich-Isothermen nicht beschrieben werden können.

Von Bedeutung hierfür sind vor allem die Besonderheiten der Adsorptionsvorgänge an der Oberfläche des Aerosils, welches über die Chemisorption von Wasser in Form einer Monoschicht hinaus noch weitere Adsorptionsfähigkeit besitzt. Wie aufgrund unserer Untersuchungen nachgewiesen wurde, können über Wasserstoffbrücken und elektrostatische Kräfte nicht nur Wassermoleküle sondern auch Invertseifen in Mehrschichtadsorption gebunden werden.

Es ist anzunehmen, dass die positiv geladene hydrophile Gruppe der Invertseifenionen dabei eine Adsorption der Invertseifenkationen an der negativen Aerosiloberfläche begünstigt, da amphiphile Ionen mit ausgeprägt lipophilen Kohlenwasserstoffresten aus ihrem Lösungsmittel Wasser "herausdrängen" (33), soweit geeignete Grenzflächen derartige Möglichkeiten bieten.

Wie bereits dargelegt, kommt dabei den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes in der wässrigen Lösung besondere Bedeutung zu:

Unterhalb der kritischen Micellkonzentration bleibt die Adsorption wahrscheinlich infolge einer ungünstigen sterischen Konfiguration des Tensidkations gering, wobei der hydrophobe Anteil des amphiphilen Ions in die wässrige Phase hineinragt. Im engen Konzentrationsbereich der Assoziierung

des Arzneistoffes erfolgt dagegen ein steiler Anstieg der Adsorptionsisothermen.

Wir erklären dieses Verhalten mit einer durch die Micellbildung der Invertseifen ausgelösten Veränderung wichtiger Eigenschaften des Adsorbendums. Es erscheint als denkbar, dass die starke Erhöhung der Adsorption auf Aggregierungsvorgänge der Invertseifen an der Aerosiloberfläche unter Beteiligung bereits sorbierter Einzelionen zurückzuführen ist.

Die von uns im Falle des Aerosils nachgewiesene Mehrschichtadsorption mit S-förmig verlaufender Adsorptionsisotherme, welche in Gegenwart von Wasser auftritt, kennzeichnet das Verhalten von Tensiden auch im Falle anderer Adsorbentien (36,39,55,56).

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, dass die Befunde von G. Bauer und W. Stöber (10), wonach die besondere Affinität des Wassers zu einer Desorption anderer Moleküle von der Oberfläche des Aerosils führt, für die Bindung von Invertseifen nicht zutreffen. Auch Aussagen von C.S. Brooks (16), nach welchen sich die Adsorptionsfähigkeit von wassergesättigtem Aerosil verringert, sind für die untersuchten kationischen Tenside nicht zutreffend.

Zwischen dem Adsorptionsverhalten gegenüber Invertseifen und der konzentrationsabhängigen rheologischen Beeinflussung von Dispersionen des Aerosils bestehen offenbar Beziehungen, da im Falle von Cetylpyridiniumchlorid im Bereich des sprunghaften Anstiegs der Adsorption auch Viskositätserrhöhung auftritt. Allerdings geht die Quasiviskosität nach Erreichen eines Maximums, unabhängig von der noch steigenden Adsorption, auf die ursprünglichen Werte zurück.

Die Ursache dieser Erscheinungen, die auch bei anderen kolloidalen Systemen in Anwesenheit von Fremdelektrolyten eintreten können (38,46), muss in den chemischen und physikalisch-chemischen Wechselwirkungen der randständigen Silanolgruppen mit den Invertseifenmolekülen und -assoziaten

begründet sein (46). Danach ist anzunehmen, dass im Bereich niederer Konzentrationen des Adsorbendums die amphiphilen Kationen eine stärkere Vernetzung des Adsorbens und damit Viskositätserrhöhung bewirken. Die zunehmend positive Aufladung der Kieselsäurepartikel sowie die konkurrierende Reaktion zwischen monomolekularer Struktur und Assoziierung der Arzneistoffmoleküle bei höheren Invertseifenkonzentrationen erklären eine dadurch eintretende Dehydratation und Agglomeration des Gelbildners, welche Verringerung der Quasiviskosität zur Folge hat.

Wechselwirkungen dieser Art sind bereits bei der Herstellung von Aerosilzubereitungen zu beobachten. Suspensionen mit hohem Gehalt an Cetylpyridiniumchlorid und Dodecyldimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid sind infolge Klümpchenbildung schlecht homogenisierbar, wodurch die Stabilität der wässrigen Suspensionen geringer wird.

3. Arzneistoffabgabe aus Suspensionen und Hydrogelen von Aerosil[®], weissem Ton und Talk

Die nachfolgenden Untersuchungen zeigen Auswirkungen physikalisch-chemischer Wechselbeziehungen auf die Arzneistoffabgabe aus Suspensionen und Hydrogelen silikatischer Hilfsstoffe auf.

a. Mikrobiologische Untersuchungsbefunde

Mit Hilfe des Agardiffusionstestes haben wir den Einfluss von Aerosil, weissem Ton und Talk in Konzentrationen von 1-8 % auf die Abgabe von Arzneistoffen aus wässrigen Suspensionen und Hydrogelen dieser Hilfsstoffe untersucht.

Das Verhalten dieser Verbindungen wurde den Auswirkungen des Adsorbens medizinische Kohle auf die Arzneistoffabgabe unter gleichen Versuchsbedingungen gegenübergestellt.

Wie aus den Untersuchungen hervorgeht, ist in Gegenwart von Aerosil die Abgabe von grenzflächenaktiven quartären Ammonium- und Pyridiniumverbindungen aus wässrigen Suspensionen und Hydrogelen sehr stark herabgesetzt. Alle übrigen untersuchten Arzneistoffe gelangen besser bzw. im allgemeinen gut zur Abgabe.

Das Verhalten der Hilfsstoffe auf Siliciumbasis steht in einem starken Gegensatz zu den sehr ausgeprägten Wirkungsminderungen der Arzneistoffe durch das Adsorbens medizinische Kohle.

Es sinkt die antibakterielle Wirksamkeit von Cetylpyridiniumchlorid (0,1 %) bei Gegenwart von 8 % Aerosil um 90 % (Abb.33); in ähnlicher Weise wirken sich auch zehnfach höhere Wirkstoffkonzentrationen aus (Abb.9). Bemerkenswert ist der Nachweis, dass Aerosil Cetylpyridiniumchlorid in höheren Konzentrationen bedeutend stärker bindet als weisser Ton. Derartige Unterschiede bestätigen die bei Erstel-

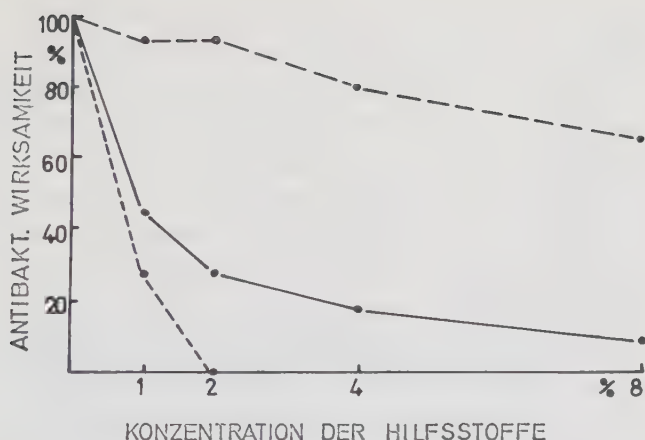


Abb. 9 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Aerosil, weissem Ton und medizinischer Kohle auf die antibakterielle Wirksamkeit von Cetylpyridiniumchlorid (1%)

———— Aerosil
 - - - - - weisser Ton
 medizinische Kohle

lung der Adsorptionsisothermen beschriebenen und erklärten Befunde. Solche Auswirkungen sind auch bei Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid (1%) nachzuweisen (Abb.34).

In ähnlicher Weise vermindert sich die Abgabe kationischer Farbstoffantiseptika wie Brillantgrün (0,1 %) (Abb. 35); Phenylquecksilberacetat (0,03 %) wird nach Inkorporierung in wässrige Aerosil-Suspensionen ebenfalls stark vermindert abgegeben (Abb.36).

Trotz des hohen Adsorptionsvermögens von Aerosil gegenüber grenzflächenaktiven quartären Ammoniumverbindungen geht selbst bei gelartigen Aerosilkonzentrationen die antibakterielle Wirksamkeit der Invertseifen nicht vollständig verloren (Abb.10). Im Gegensatz dazu führt die Anwesenheit sehr hoher Konzentrationen an weissem Ton (> 12 %) zum voll-

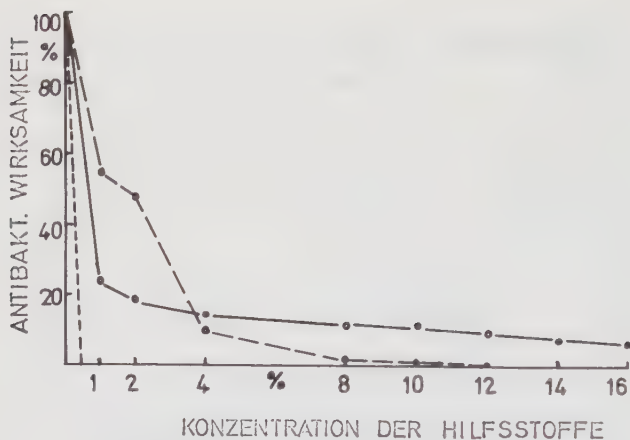


Abb. 10 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Aerosil, weissem Ton und medizinischer Kohle auf die antibakterielle Wirksamkeit von Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid (0,1%)

———— Aerosil
 - - - - - weisser Ton
 medizinische Kohle

ständigen Wirkungsverlust. Dieses Ergebnis steht zu der bei den Adsorptionsisothermen nachgewiesenen Erscheinung in Beziehung, wonach weisser Ton im Gegensatz zu Aerosil geringe Konzentrationen an Invertseife vollständig zu adsorbieren vermag.

Im Gegensatz zur Verhaltensweise der Invertseifen lässt sich im Falle des kationischen Antiseptikums 8-Hydroxychinolinsulfat bei verschiedenen Arzneistoffkonzentrationen (0,5 u. 0,1 %) in wässrigen Aerosil-Suspensionen eine ausgezeichnete Wirksamkeit nachweisen (Abb.11 u.37). Ton bewirkt demgegenüber, vor allem in höheren Konzentrationen, eine stärkere Wertminderung.

Das phenolische Konservierungsmittel p-Chlor-m-Kresol wird durch Aerosil, weissen Ton und Talk nur geringfügig beeinflusst (Abb.12).

Die Befunde im Falle von Äthylmercurithiosalicylat-Natrium, 6-Sulfanilamido-2,4-dimethylpyrimidin-Natrium und Dinatrium-2,7-dibrom-4-hydroxymercurifluorescein in wässrigen Suspensionen von Aerosil, weissem Ton und Talk zeigen, dass bei anionischen Antiseptika ein gleichartiges Verhalten wie im Falle des kationischen Antiseptikums 8-Hydroxychinolinsulfat festgestellt werden kann.

Für Äthylmercurithiosalicylat-Natrium besteht auch bei hohen Hilfsstoffkonzentrationen eine Wirkstoffabgabe von > 60 % (Abb.13); bei 6-Sulfanilamido-2,4-dimethylpyrimidin-Natrium (Abb.38) und Dinatrium-2,7-dibrom-4-hydroxymercurifluorescein (Abb.14, 39 u.44) lassen sich ähnliche Ergebnisse ermitteln.

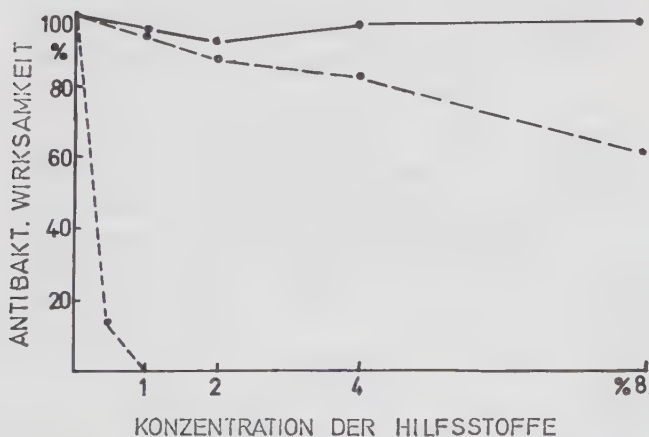


Abb. 11 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Aerosil, weissem Ton und medizinischer Kohle auf die antibakterielle Wirksamkeit von 8-Hydroxychinolinsulfat (0,1 %)

————— Aerosil
----- weisser Ton
..... medizinische Kohle

Bei Dinatrium-2,7-dibrom-4-hydroxymercurifluorescein ergeben sich stärkere Unterschiede in den Auswirkungen der verschiedenen Hilfsstoffe.

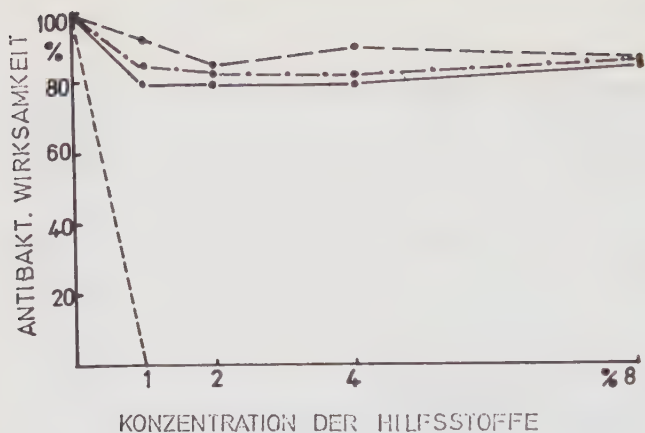


Abb. 12 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Aerosil, weissem Ton, Talk und medizinischer Kohle auf die antibakterielle Wirksamkeit von p-Chlor-m-Kresol (0,2 %)

— Aerosil ······ Talk
 - - - weisser Ton - - - - - medizin. Kohle

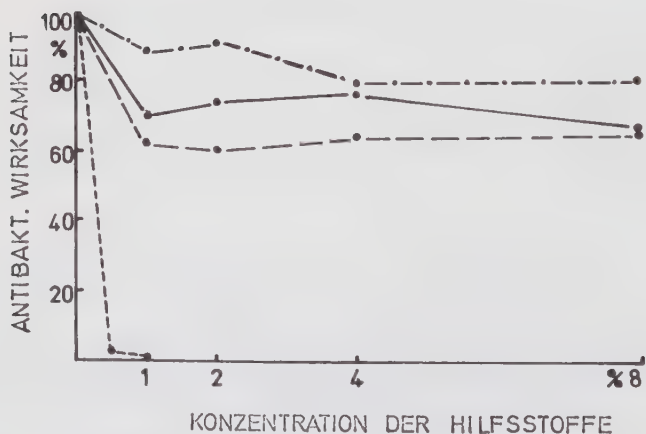


Abb. 13 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Aerosil, weissem Ton, Talk und medizinischer Kohle auf die antibakterielle Wirksamkeit von Äthylmercurithiosalicylat-Natrium (0,1 %)

— Aerosil ······ Talk
 - - - weisser Ton - - - - - medizin. Kohle

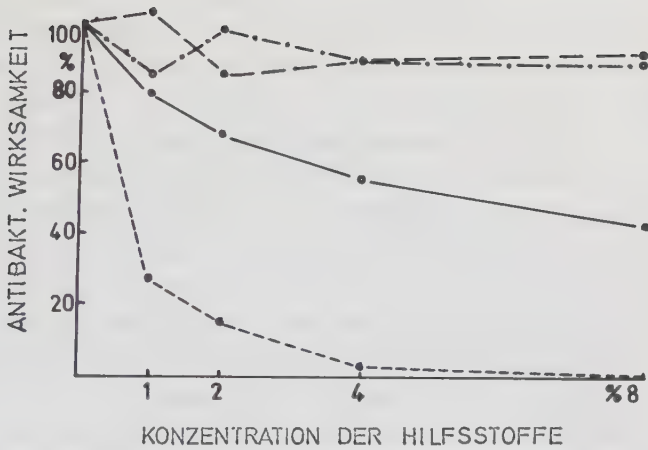


Abb. 14 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Aerosil, weissem Ton, Talk und medizinischer Kohle auf die antibakterielle Wirksamkeit von Dinatrium-2,7-dibrom-4-hydroxymercurifluorescein (1%)

—————	Aerosil
-----	weisser Ton
- · - · - · -	Talk
·····	medizinische Kohle

b. Diskussion der Ergebnisse

Aus den mikrobiologischen Befunden der Arzneistoffabgabe aus Suspensionen und Hydrogelen von Aerosil, weissem Ton und Talk geht hervor, dass - im Falle der untersuchten Arzneistoffe - gravierende Auswirkungen einer Wirkungs- bzw. Abgabeverminderung im wesentlichen nur bei grenzflächenaktiven quartären Ammonium- und Pyridiniumverbindungen eintreten. Derartige Auswirkungen können bei Aerosil auf die durch den Verlauf der Adsorptionsisothermen nachgewiesene Mehrschichtadsorption zurückgeführt werden. Auch die mikrobiologischen Befunde des Verhaltens von weissem Ton und Talk entsprechen den durch Erstellung von Adsorptionsisothermen gegebenen physikalisch-chemischen Befunden.

Allgemein gültige Voraussagen über das Verhalten von Arzneistoffen in Anwesenheit anorganischer Gelbildner (Arzneistoffabgabe, Adsorption, Viskosität, Stabilität) sind nicht ausschliesslich durch mikrobiologische oder chemische Analysen möglich, sondern lassen sich erst nach Einbeziehung aller physikalisch-chemischen Möglichkeiten der Wechselwirkungen ableiten.

Wie aus Abb.47 hervorgeht, können z.B. die im Falle einer Salbenbehandlung praxisüblichen Konzentrationen von 0,2 - 1 % Cetylpyridiniumchlorid in Gegenwart von Talk oder Ton eine geringfügig erscheinende Wertminderung erfahren. Im Vergleich dazu werden Konzentrationen $< 0,1\%$ des Antiseptikums wesentlich stärker sorbiert, sodass im Falle eines entsprechend niedrig dosierten Konservierungsmittels eine die Wirksamkeit gefährdende Konzentrationsverminderung eintreten kann.

Die geringe Adsorption von Antiseptika an Silikate vom Typ des weissen Tons und Talks ist stark konzentrationsabhängig. Bei weissem Ton ist insbesondere eine Sorption von Arzneimittelnkationen über Ionenaustausch an den negativen Zentren der Hilfsstoffoberfläche anzunehmen.

Aufgrund der weitgehend elektroneutralen, von hydratierenden und austauschfähigen Kationen freien Schichten des Talks ist die Bindung von Arzneistoffen erheblich geringer als bei weissem Ton.

Obwohl eine Adsorption von Substanzen durch chemische Reaktion mit den Hydroxylgruppen der Aerosiloberfläche möglich ist (11,52-54), wirkt sich bei amorpher Kieselsäure die Gegenwart von Wasser stark desorbierend aus, da eine Komplexbildung mit Wasser bevorzugt stattfindet. Dieses verdrängt damit die meisten der untersuchten Antiseptika und Chemotherapeutika von der Oberfläche des Aerosils und verhindert damit weitgehend ihre Sorption.

Unsere Befunde stehen in verschiedenen Fällen mit Angaben von G.Bauer und W.Stöber (10) über den konkurrierenden Einfluss des Wassers auf die Chemisorption von Alkoholen an Aerosiloberflächen in Einklang.

Es ist anzunehmen, dass geringfügige Wirkungsverluste von Arzneisubstanzen bei Inkorporierung in wässrige Suspensionen und Hydrogele des Aerosils auf Nebenvalenzreaktionen (Wasserstoffbrückenbildung, VAN DER WAALS'sche und LONDON'sche Kräfte) beruhen.

In Abhängigkeit von der Konzentration des Aerosils eintretende Abgabeverminderungen können - insbesondere bei höhermolekularen Arzneistoffen - auf viskositätsbedingte, die Arzneistoffdiffusion herabsetzende Einflüsse zurückgeführt werden.

Die wesentlich ausgeprägtere Wirkungsminderung der Antiseptika und Chemotherapeutika durch medizinische Kohle (völliger Wirkungsverlust in Gegenwart von 0,5 - 2 % Adsorbens) zeigt, dass die silikatischen Hilfsstoffe Aerosil, weisser Ton und Talk in den meisten Fällen - kationische Micellbildner ausgenommen - als Verbindungen mit unerwünschten adsorbierenden Nebenwirkungen, nicht aber als Adsorbentien im strengen Sinne zu bezeichnen sind.

II. Wechselwirkungen von Montmorilloniten mit Antiseptika

Kolloide, wasserhaltige Aluminiumsilikate natürlicher Herkunft vom Typ des Montmorillonits werden seit geraumer Zeit als Stabilisierungsmittel für Suspensionen und Emulsionen, als Hydrogelgrundlagen und Quellmittel verwendet (20 u.50). Sie haben in Form von Bentonit Aufnahme in verschiedene Pharmacopöen gefunden.

Während bei den im Handel befindlichen Bentoniten physikalisch-chemische Eigenschaften und Zusammensetzung je nach Herkunft voneinander abweichen, liegt das besonders gereinigte, kolloide Magnesium-Aluminiumsilikat (Veegum) in standardisierter Form vor. Es unterscheidet sich von den Bentoniten durch höheren Magnesium- und niedrigeren Aluminiumgehalt.

Die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten für Montmorillonitmineralien als Arzneihilfsstoffe beruhen im wesentlichen auf ihrer Fähigkeit, zwischen die Aluminiumsilikatschichten Wasser unter starker Erweiterung des Schichtabstandes aufzunehmen.

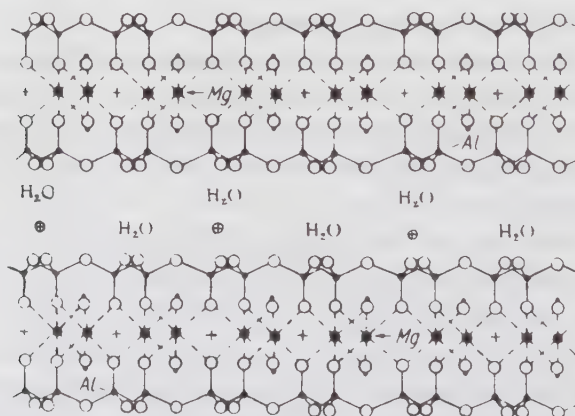


Abb. 15 Schichtstruktur von Montmorillonit mit Wassereinlagerung und austauschfähigen Kationen +)

• Si ○ ○ ◻ OH ● Al

+) nach U. Hofmann (32)

Wie eine schematische Darstellung der Montmorillonitstruktur zeigt (Abb.15), bestehen diese Silikatschichten ihrerseits aus 2 SiO_4 -Tetraederschichten mit einer von beiden Seiten eingeschlossenen oktaedrischen Al-O-OH-Schicht. Die zwischen diesen Schichten eingelagerten austauschfähigen Kationen neutralisieren die negativen Ladungen, welche durch isomorphen Ersatz von Si- durch Al-Atome in den Tetraederschichten, von Al durch Mg in der Mittelschicht oder durch andere Gitterfehler entstehen.

Das Ausmass der innerkristallinen Quellung ist von den zwischen den Aluminiumsilikatschichten eingelagerten frei beweglichen Kationen (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) abhängig (32). Bei Gegenwart von Ca- und Mg-Ionen erweitert sich der Abstand der Schichten durch Einlagerung von 1-4 Wasserschichten von 10 auf 20 Å, durch die stark hydratisierenden Na-Ionen wird er unmessbar. In diesem Falle erfolgt eine Aufteilung der Montmorillonitplättchen in dünnste Lamellen, welche ein voluminöses "Kartenhausgerüst" mit thixotropen Eigenschaften aufbauen.

Diese zwischen den Aluminiumsilikatschichten eingelagerten, frei beweglichen Kationen werden erst durch die innerkristalline Quellung einem Austausch gegen anorganische und organische Kationen zugänglich (5,6,8,25,35,48).

1. Arzneistoffabgabe aus Suspensionen und Hydrogelen des Bentonits

Über den Einfluss von Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat auf den arzneilichen Wert inkorporierter Pharmaka ist nur wenig bekannt; mitgeteilte Beobachtungen sind widersprechend. So hat man bei einigen Arzneistoffen - Cyclomethycainsulfat, Sulfathiazol, Phenol, Quecksilberpräzipitat, Borsäure und Jod - eine gute Wirkstoffabgabe beobachtet (15,7,23). Bei anderen - Cetylpyridiniumchlorid und Neomycinsulfat - wurde vollständiger Wirkungsverlust festgestellt (42, 22).

Mit Hilfe mikrobiologischer und analytischer Untersuchungsmethoden haben wir den Einfluss von Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat in steigenden Konzentrationen auf eine Reihe von Antiseptika und Konservierungsmitteln untersucht.

Unsere Untersuchungen mit kationischen und anionischen Arzneistoffen lassen folgende Schlussfolgerungen zu:

Die beobachtete Wertminderung kationenaktiver Antiseptika lässt sich vor allem auf Kationenaustausch mit den Gelbildnern zurückführen. Anionische Arzneistoffe gelangen aus Zubereitungen mit Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat sehr gut zur Abgabe.

Die antibakterielle Wirkung von Antiseptika und Desinfektionsmitteln aus den Körperklassen der Invertseifen, Ampholytseifen und Acridinderivate wird durch Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen der Gelbildner vollständig aufgehoben.

Im Falle von Cetylpyridiniumchlorid (0,1 %) sinkt die bakteriestatische Wirkung in Gegenwart von 0,25 - 0,5 % Bentonit oder Magnesium-Aluminiumsilikat um mehr als 90 %; mit steigender Konzentration der Gelbildner erlischt sie im Bereich von 2 % der Hilfsstoffe (Abb.16).

Sehr ähnlich wie bei Cetylpyridiniumchlorid verläuft die Wertminderung bei den quartären Ammonium- bzw. Phosphoniumsalzen Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid und Dodecyl-triphenyl-phosphoniumbromid. Auch bei zehnfach höherer Wirkstoffkonzentration (1 %) zeigt sich die gleiche Tendenz: Hilfsstoffkonzentrationen unter 1 % führen bereits zu weitgehender Wertminderung, wobei die bakteriestatische Wirkung um mehr als 50 % reduziert wird (Abb.17 u. 40).

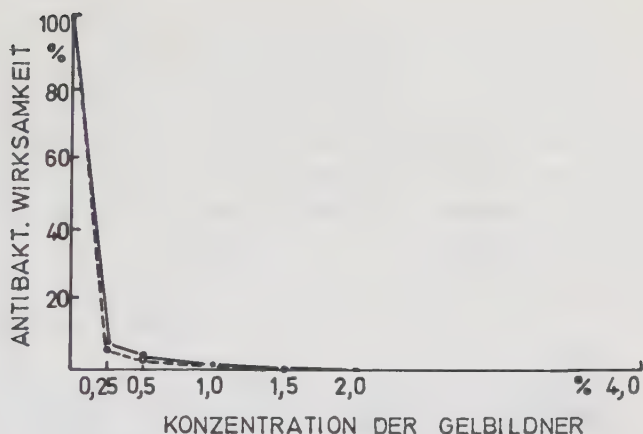


Abb. 16 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat (Veegum) auf die antibakterielle Wirksamkeit von Cetylpyridiniumchlorid (0,1 %)

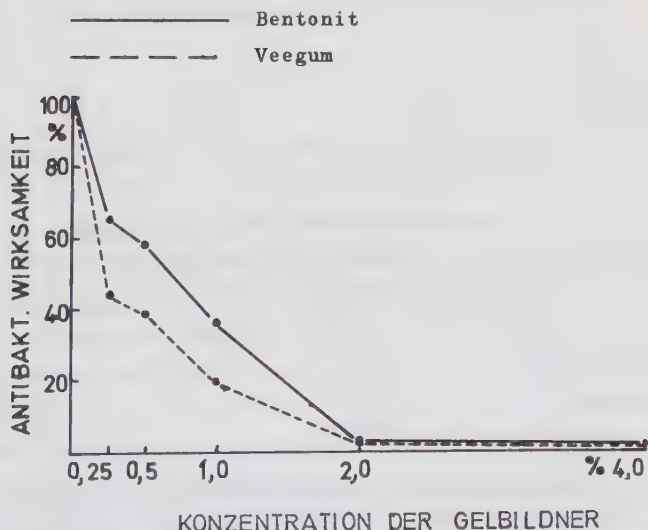


Abb. 17 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat (Veegum) auf die antibakterielle Wirksamkeit von Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid (1 %)

Ebenso erfährt das in die Gruppe der Ampholytseifen gehörende Desinfektionsmittel Dodecyl-di-(aminoäthyl)- β -aminobuttersäure (0,5 %) in Gegenwart von 1 % der Hilfsstoffe eine Wertminderung um 80-90 % (Abb.18). Ähnlich starke Wirkungsverluste beobachtet man bei diesem Arzneistoff nach Ansäuerung der ursprünglich alkalisch reagierenden Zubereitungen.

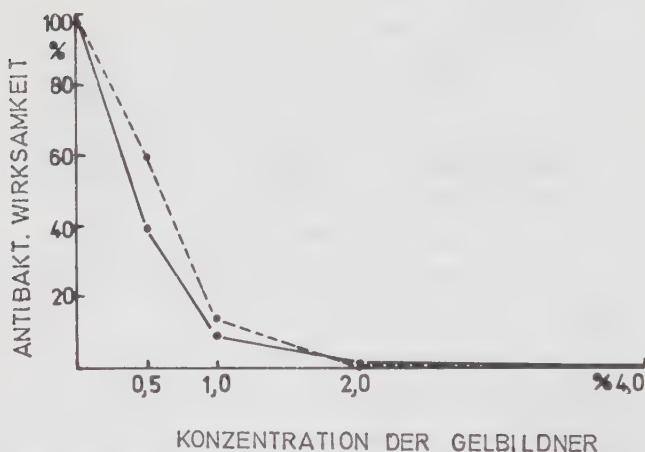


Abb. 18 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat (Vee-gum) auf die antibakterielle Wirksamkeit von Dodecyl-di-(aminoäthyl)- β -aminobuttersäure (0,5 %)

—•—•— Bentonit
 - - - - - Veegum

Auch die Acridinderivate 2-Äthoxy-6,9-diaminoacridin-lactat (1 %) und Trypaflavin[®] (1 %; Gemisch von 3,6 Diaminoacridin-monohydrochlorid und 3,6-Diamino-10-methyl-acridiniumchlorid) werden in ihrer Wirksamkeit stark vermindert: 1 % Bentonit oder Magnesium-Aluminiumsilikat verursachen Wirkungsverluste von etwa 50-80 %, Erhöhung der Hilfsstoffkonzentration auf 2-3,5 % führt zur Aufhebung der antibakteriellen Wirkung (Abb.19 u. 41).

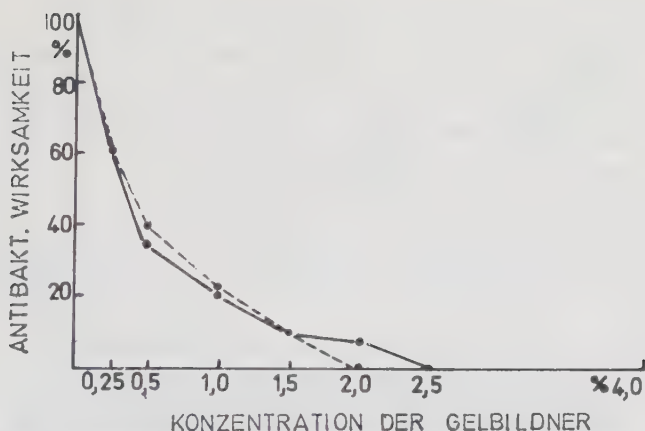


Abb. 19 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat (Veegum) auf die antibakterielle Wirksamkeit von 2-Äthoxy-6,9-diaminoacridinlactat (1 %)

———— Bentonit
 - - - - - Veegum

Abweichend vom Verhalten der untersuchten Invertseifen, der Ampholytseife und der Acridinderivate lässt sich bei den kationischen Antiseptika Phenylquecksilberacetat und 8-Hydroxychinolinsulfat nur eine Verminderung, jedoch keine Aufhebung der antibakteriellen Wirkung durch Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat nachweisen.

Die bakteriostatische Wirkung von Phenylquecksilberacetat (0,03 %) sinkt auch bei wesentlich höheren Konzentrationen von Bentonit (bis zu 16 %) nicht unter einen Bereich von 50 % des ursprünglichen Wertes ab. In Gegenwart von Magnesium-Aluminiumsilikat tritt stärkere Wertminderung ein (Abb. 20).

8-Hydroxychinolinsulfat zeigt wohl einen stärker ausgeprägten Wirkungsabfall (bei 2 % Hilfsstoff bleiben nur etwa 25 % des ursprünglichen Wertes erhalten), verliert jedoch auch bei Konzentrationen der Gelbildner zwischen 4-16% seinen antibakteriellen Effekt nicht vollständig (Abb.21).

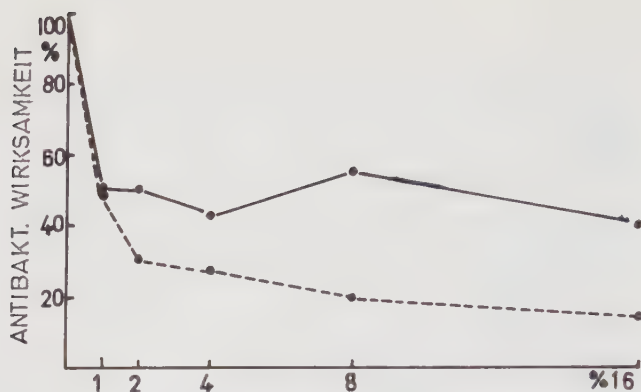


Abb. 20 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat (Veegum) auf die antibakterielle Wirksamkeit von Phenylquecksilberacetat (0,03 %)

— Bentonit
 - - - - - Veegum

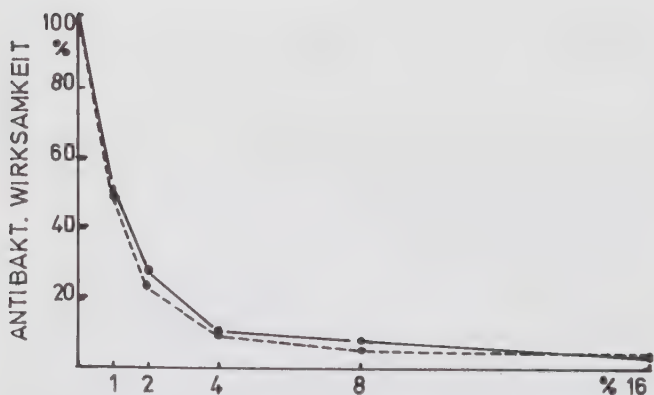


Abb. 21 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat (Veegum) auf die antibakterielle Wirksamkeit von 8-Hydroxychinolinsulfat (0,5%)

— Bentonit
 - - - - - Veegum

Eine Erklärung des abweichenden Verhaltens von Phenylquecksilberacetat und 8-Hydroxychinolinsulfat bietet die Alkalität der Zubereitungen mit Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat (pH 9,5-10,8). Beide Arzneistoffe erfahren dadurch eine erhebliche Einschränkung ihres "kationenaktiven" Charakters. 8-Hydroxychinolinsulfat wird im Bereich von pH 5 als schwerlösliches 8-Hydroxychinolin ausgefällt. Völliger Wirkungsverlust durch Kationenaustausch kann dabei nicht eintreten.

Die überraschend gute Wirksamkeit von Phenylquecksilberacetat ist darauf zurückzuführen, dass der Arzneistoff bei pH >3 im wesentlichen kaum dissoziiert als nicht austauschfähiges Phenylquecksilberhydroxyd vorliegt (41). Im Gegensatz zu 8-Hydroxychinolin wird die Löslichkeit jedoch nicht beeinträchtigt.

Ganz anders als kationische Wirkstoffe reagieren die anionischen Arzneistoffe Penicillin-G-Natrium (4 I.E./g) und Äthylmercurithiosalicylat-Natrium (0,1 %).

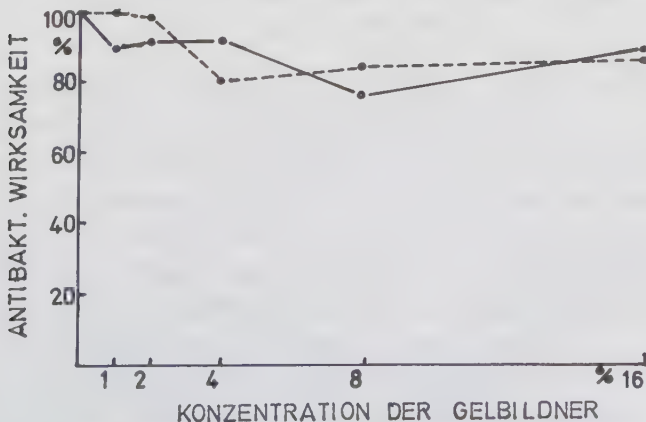


Abb. 22 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat (Veegum) auf die antibakterielle Wirksamkeit von Penicillin-G-Natrium (4 I.E./g)

———— Bentonit
- - - - - Veegum

Bei Penicillin-G-Natrium erweist sich in frisch bereiteten Suspensionen und Gelen der Einfluss von Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat als bedeutungslos (Abb.22).

Die Wirksamkeit von Äthylmercurithiosalicylat-Natrium (0,1 %) sinkt bei allen Konzentrationen von Bentonit nicht unter Bereiche von 70-80 % ab (Abb.23). Die bei Äthylmercuri-

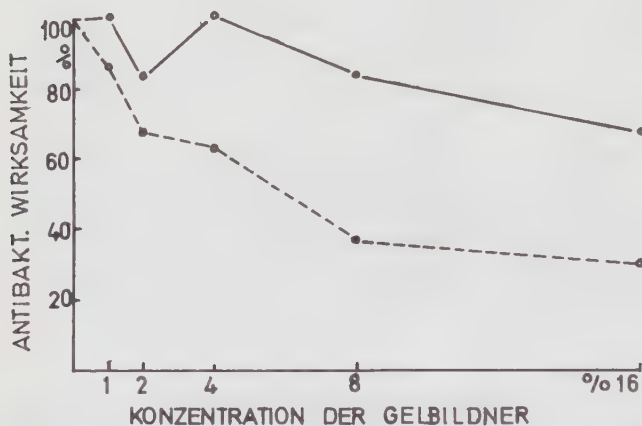


Abb. 23 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat (Veegum) auf die antibakterielle Wirksamkeit von Äthylmercurithiosalicylat-Natrium (0,1 %)

———— Bentonit
 - - - - - Veegum

thiosalicylat-Natrium beobachtete Beeinflussung führen wir auf ein begrenztes Adsorptionsvermögen der Hilfsstoffe zurück.

Ganz allgemein gelangen anionische Arzneistoffe aus Zubereitungen mit Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat gut zur Abgabe. Wie aus den Untersuchungen hervorgeht, zeigt sich ein wertmindernder Einfluss auf kationische Arzneistoffe bereits bei Hilfsstoffkonzentrationen <1 %. Im Falle von Gelzubereitungen (z.B. Magma Bentoniti USP XVI; Bentonitgehalt 5 %) oder Salben (z.B. Mucilago Bentoniti PM; Bentonitgehalt 12-15 %) muss bei Inkorporierung von Invertseifen, Ampholytseifen und Acridinderivaten mit völligem Wirkungsverlust gerechnet werden. In diesem Zusammenhang erscheint es notwendig, in Arzneibuchmonographien und Vorschriftensammlungen entsprechende Hinweise aufzunehmen.

2. Zur Sorption von Arzneimittelkationen an Bentonit

a. Abhängigkeit der Sorption von der chemischen Struktur der Arzneimittelkationen

Die Zuverlässigkeit der Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen kann durch die analytisch-chemischen Befunde bestätigt werden (Abb. 16, 17, 19 und 24).

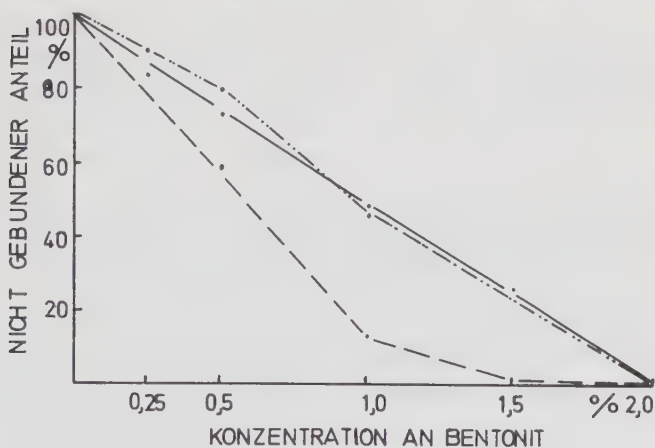


Abb. 24 Analytische Befunde der Sorption verschiedener Antiseptika an Bentonit

- 2-Äthoxy-6,9-diaminoacridinlactat 1 %
- - - - - Cetylpyridiniumchlorid 1 %
- · - · - · - Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid 1 %

Im Fall von 2-Äthoxy-6,9-diaminoacridinlactat, Cetylpyridiniumchlorid und Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid werden bei Gegenwart von mehr als 2 % Bentonit alle Arzneistoffkationen sorbiert.

Aufgrund dieser Befunde lassen sich Sorptionskapazitäten des Bentonits für diese Arzneistoffkationen berechnen.

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, kann dabei eine Abhängig-

keit der Sorptionskapazität (mÄq/g) von der chemischen Struktur der organischen Kationen nachgewiesen werden, wobei darüber hinaus Beeinflussungen durch die Konzentrationsverhältnisse zwischen Arzneistoff und Hilfsstoff auftreten.

Tab. 1

Sorptionskapazitäten von Bentonit gegenüber organischen Arzneimittelkationen

Arzneistoffkation	Sorptionskapazität mÄq/g
Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammonium ⁺ -Ion	1,0 - 1,3
Cetylpyridinium ⁺ -Ion	1,8 - 2,4
2-Äthoxy-6,9-diamino-acridin ⁺ -Ion	1,4 - 1,5

Das Bindungsvermögen von Bentonit gegenüber den untersuchten organischen Kationen kann demnach erheblich über den Austauschkapazitätswerten anorganischer Kationen (1) liegen. Für diese Befunde muß eine zusätzliche interlamellare Adsorption dieser organischen Kationen angenommen werden, welche von der Größe und Struktur des Arzneimittelkations abhängig ist. Derartige Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit Angaben von D.J. Greenland und J.P. Quirk (29), welche zwar bei Montmorilloniten für kleine organische Kationen Sorptionswerte im Bereich der Austauschkapazität finden,

im Falle großer Kationen mit aliphatischen Ketten von mehr als 10-12 C-Atomen jedoch bedeutend höhere Werte feststellen.

Für unsere im vorliegenden Falle nachgewiesene besonders hohe Sorptionskapazität gegenüber Cetylpyridiniumionen besitzen Angaben der gleichen Autoren Interesse, wonach bei Cetylpyridiniumbromid besondere räumliche Anordnungen der Moleküle am Adsorbens eintreten. Während adsorbierte organische Kationen in der Regel flach an der Oberfläche anliegen (43), soll bei maximaler Adsorption von Cetylpyridiniumbromid eine senkrechte Anordnung von Ionenpaaren eintreten (30).

b. Einfluss der austauschfähigen Kationen des Bentonits auf die Wertminderung von Antiseptika

Beladung von Bentonit mit verschiedenen anorganischen Kationen hat keine wesentlichen Unterschiede in der Wertminderung von Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid zur Folge.

Wie aus Abb. 25 hervorgeht, führt eine vorherige Beladung des Bentonits mit austauschfähigen Protonen (H^+ -Bentonit) sowie die Gegenwart von Calciumionen im Rahmen der Fehlerbreite mikrobiologischer Untersuchungen zu den gleichen Verminderungen der antibakteriellen Wirkung der Invertseife wie bei normalem Bentonit.

Obwohl verschiedene physikalisch-chemische Eigenschaften des Bentonits bei Austausch seiner anorganischen Kationen eine Veränderung erfahren, bestätigen die analytischen Befunde diese Verhaltensweise. Es ist demnach anzunehmen, dass für die Wertminderung organischer Arzneimitteln die Zusammensetzung der zwischen den Silikatschichten eingelagerten austauschfähigen Kationen von untergeordneter Bedeutung ist.

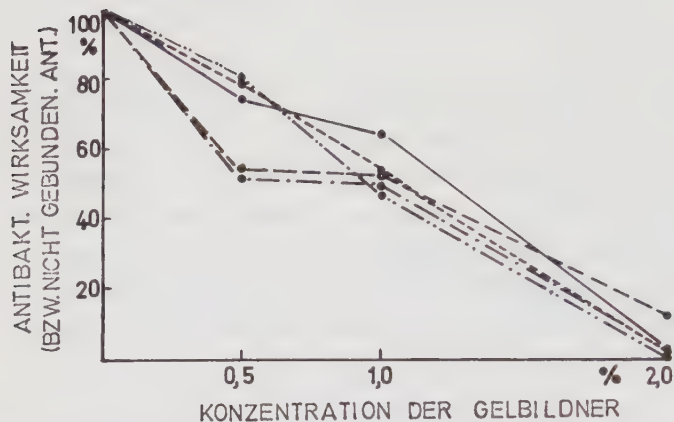


Abb. 25 Mikrobiologische und analytische Befunde der Sorption von Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid (1%) an Bentoniten

Mikrobiologischer Befund:

- Bentonit
- H⁺-Bentonit
- · - · - · - Bentonit + CaCl₂(1%)

Analytischer Befund:

- H⁺-Bentonit
- · - · - · - Bentonit

Aus diesen Gründen unterscheiden sich auch Bentonit und das standardisierte Produkt Veegum nicht wesentlich voneinander. Vergleicht man die beiden Gelbildner hinsichtlich des Ausmasses ihres wertmindernden Einflusses, so lässt sich unter Berücksichtigung der Schwankungsbreite der mikrobiologischen Untersuchungsmethode kein signifikanter Unterschied feststellen. Die Konzentrationen von Bentonit oder Magnesium-Aluminiumsilikat (Veegum), welche zur Aufhebung der bakteriostatischen Wirkung führen, stimmen bei den untersuchten kationischen Arzneistoffen weitgehend überein.

3. Auswirkungen der ArzneistoffSORPTION auf das
rheologische Verhalten und die Stabilität von
Hydrogelen und Suspensionen des Bentonits

Wechselwirkungen von organischen Arzneimittelkationen mit Bentonit können verschiedene, pharmazeutisch wichtige physikalisch-chemische Eigenschaften des Hilfsstoffes beeinflussen. Es lässt sich nachweisen, daß alle kationischen Arzneistoffe, deren antibakterielle Wirksamkeit durch Bentonit stark beeinträchtigt wird, konzentrationsabhängig das Quellvermögen, die thixotropen Eigenschaften und die Stabilität von Hydrogelen oder Suspensionen des Bentonits vermindern.

Der durch diesen Kationenaustausch bedingte organophile Charakter des Bentonits bewirkt Herabsetzung der Benetzbarkeit mit Wasser, verhindert eine Aufteilung der Silikatschichten in dünnste Lamellen und damit die Ausbildung eines voluminösen "Kartenhausgerüsts". Die Fähigkeit der Gelbildung mit Wasser wird dadurch reduziert, dafür aber in organischen Flüssigkeiten ermöglicht. Eine solche Veränderung der Eigenschaften des Hilfsstoffes kann über einen Austausch der anorganischen Kationen gegen organische Ammoniumverbindungen mit langen C-Ketten zu Produkten mit andersartigen Verwendungsmöglichkeiten führen (25 u. 35). +)

Rheologische Messungen an Hydrogelen des Bentonits machen deutlich, dass die Thixotropie der Zubereitungen, welche sich durch die Flächengröße der Hysteresisschleifen ausdrücken lässt, mit zunehmender Konzentration an Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid abnimmt (Abb.26).

Mit der Verminderung der thixotropen Eigenschaften gehen auch die Quasiviskositätswerte zurück (Abb.27).

+) Lipophilisierte Bentonite sind unter der Bezeichnung Bentone[®] im Handel; Hersteller: National Lead Company, New York

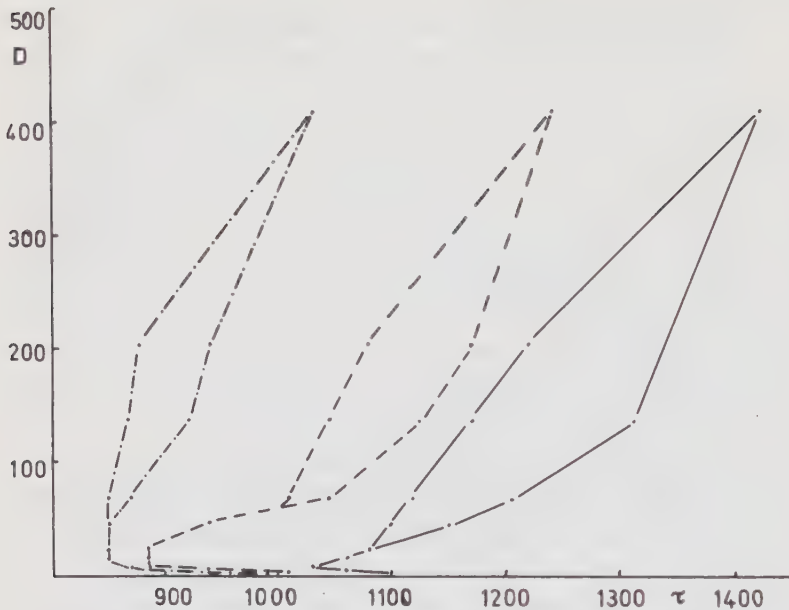


Abb. 26 Beeinflussung der Thixotropie von Hydrogelen des Bentonits durch Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid

- Bentonit 10%
- - - - - Bentonit 10% + Arzneistoff 0,5 %
- · - · - · - Bentonit 10% + Arzneistoff 1,0 %

Auf die rheologischen Eigenschaften, die Stabilität sowie das Sedimentvolumen von Hydrogelen und Dispersionen des Bentonits können neben der beschriebenen Lipophilierung durch Sorption organischer Kationen noch weitere Faktoren Einfluss nehmen. So wird ausserdem die Abnahme der Viskosität sowie die Koagulation von Bentonitsolen durch Dehydratationseffekte in Lösung befindlicher Elektrolyte begünstigt, weil infolge einer Neutralisation der Oberflächenladung der Tonlamellen eine "Kante-an-Kante-Aggregation" eintreten kann (43).

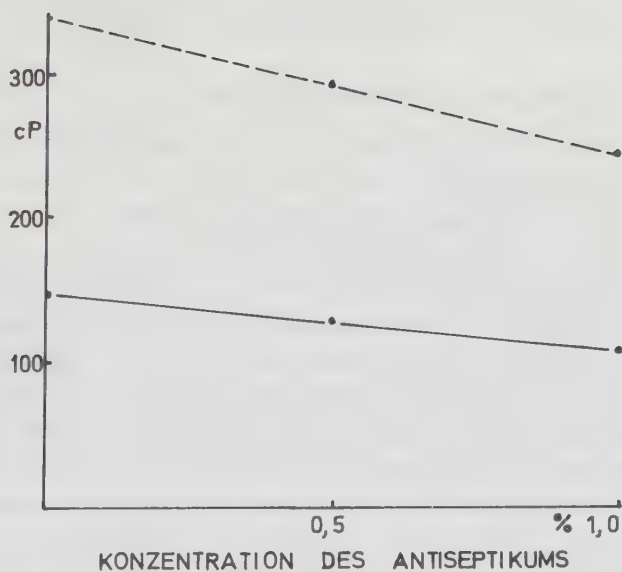


Abb. 27 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammonium-chlorid auf die Quasiviskosität von Hydrogelen des Bentonits

———— Bentonit 8 %
----- Bentonit 10 %

C. Experimenteller Teil

I. Physikalisch-chemische Untersuchungen von Suspensionen und Hydrogelen des Aerosils^(R), weissen Tons, Talks und Bentonits in Gegenwart von Arzneistoffen

1. Erstellung von Adsorptionsisothermen

Die bei der Erstellung der Adsorptionsisothermen angewandte Versuchsanordnung geht im Prinzip von der von N.H. Batuyos und E.A. Brecht angegebenen Methode aus (9).

Nach Trocknung der Adsorbentien (48 Stunden bei 110°C; Aufbewahrung luftdicht verschlossen) wird das Adsorbens in Schüttelkolben von 100 ml eingewogen, die erforderliche Menge an Invertseife einpipettiert und mit Wasser aufgefüllt. Zur Einstellung des Adsorptionsgleichgewichtes verbleiben die Suspensionen 12 Stunden bei 20°C ($\pm 0,2^\circ$) im Schüttelthermostaten. Die Abtrennung der Silikate erfolgt bei den Aerosil-Suspensionen mit der Zentrifuge "Spinco" Beckmann (6000 U.P.M., 20 Minuten), die Ton- und Talk-Suspensionen werden mit der Zentrifuge "ROTO-SILENCE" (3000 U.P.M., 15 Minuten) zentrifugiert.

Die Bestimmung der adsorbierten Arzneistoffmengen kann aus aliquoten Teilen der überstehenden klaren Flüssigkeit mit Hilfe der Zweiphasentitration gegen Dimethylgelb nach E.D. Carkhuff und W.M.F. Boyd (19) vorgenommen werden.

Wie am Beispiel der Invertseife Cetylpyridiniumchlorid dargelegt, sind aus diesen Werten die Adsorptionsergebnisse wie folgt zu berechnen:

x = adsorbierte Gewichtsmenge des gelösten Stoffes

m = Gewichtsmenge des Adsorptionsmittels (Adsorbens)

$\frac{x}{m}$ = pro Gramm Adsorbens adsorbierte Stoffmenge

c = Gewichtsmenge des gelösten Stoffes (Adsorbendum)

Tab. 2

Adsorption von Cetylpyridiniumchlorid an weissen Ton (1,0g)

Vorgelegte Menge Arzneistoff mg/50 ml	Im Zentri- fugat ge- fundene Menge Arzneistoff in mg c	Adsorbierte Menge Arzneistoff in mg x	$\frac{c}{x/m}$	log c	log $\frac{x}{m}$
10,0	-	10,0	-	-	-
20,0	1,36	18,64	0,07	0,13	1,26
30,0	5,62	24,38	0,23	0,75	1,38
50,0	11,97	38,03	0,31	1,07	1,57
150,0	109,7	40,3	2,72	2,03	1,60
200,0	160,6	39,4	4,07	2,20	1,59

Die ermittelten Ergebnisse werden zur graphischen Darstellung der Adsorptionsisothermen herangezogen, denen folgende mathematische Beziehungen zugrundeliegen:

a. Freundlich-Gleichung: $\frac{x}{m} = k \cdot c^B$

Graphische Darstellung:

Die graphische Darstellung der logarithmierten Werte $\log \frac{x}{m}$ (Ordinate) gegen $\log c$ (Abszisse) ergibt im Idealfall eine Gerade (Freundlich-Isotherme)

b. Langmuir-Gleichung: $\frac{c}{x/m} = \frac{1}{a \cdot b} + \frac{c}{b}$

Graphische Darstellung:

Werden die Werte für $\frac{c}{x/m}$ (Ordinate) und c (Abszisse) graphisch dargestellt, so ergibt $\frac{c}{x/m}$ als lineare Funktion von c eine Gerade (Langmuir-Isotherme)

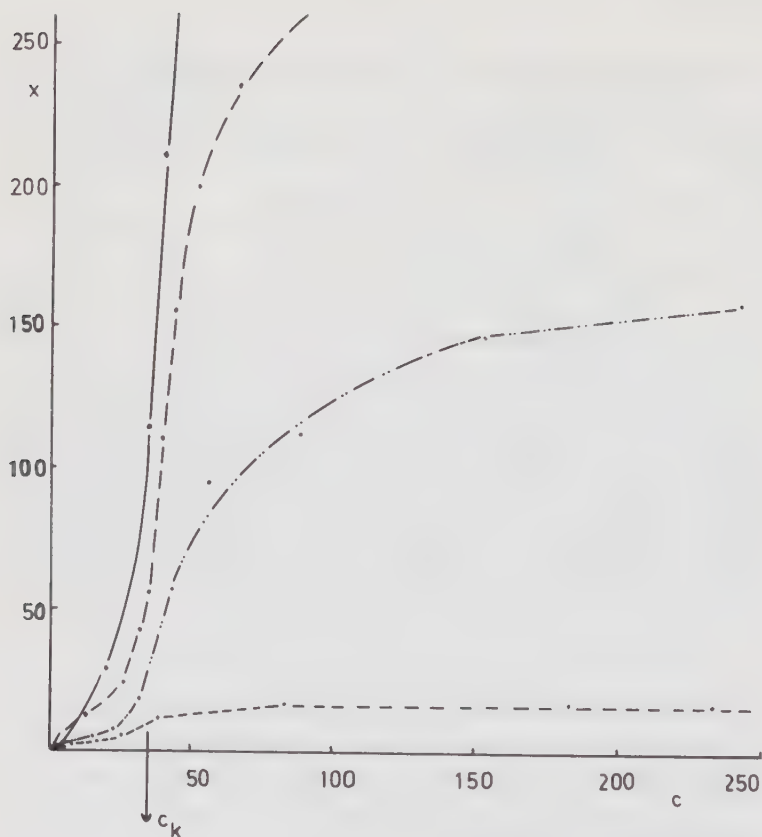


Abb. 28 Adsorptionsisothermen von Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid an Aerosil

————— Aerosil 4,0 g
 - . - . - . - . - . 2,0 g
 1,0 g
 - - - - - 0,1 g
 ————— c_k Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlor-
 benzylammoniumchlorid +)

+) ermittelt in wässriger Lösung

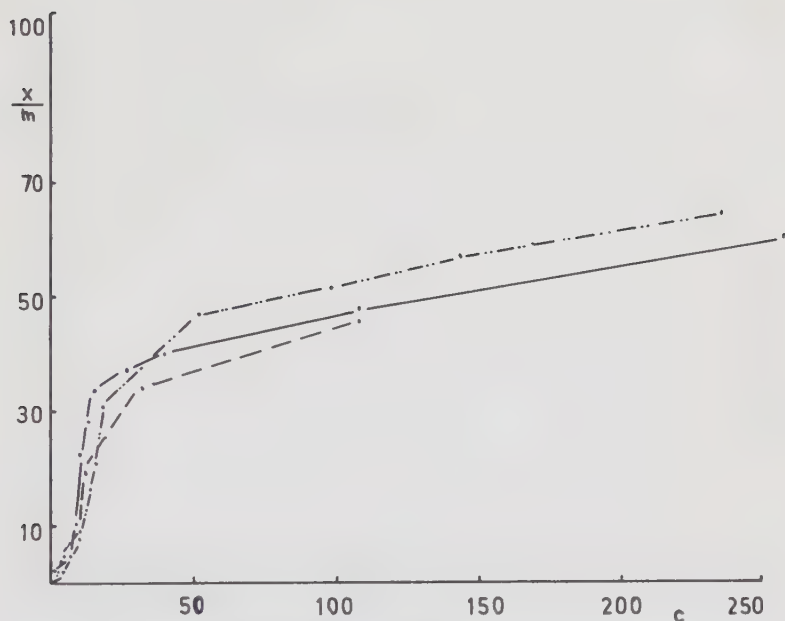


Abb. 29 Adsorptionsisothermen von Cetylpyridiniumchlorid an Aerosil

————— Aerosil 4,0 g
----- 2,0 g
- · - · - 1,0 g

Die Adsorption der grenzflächenaktiven quartären Ammonium- und Pyridiniumverbindungen an Aerosil bzw. Ton lässt sich nicht über den gesamten untersuchten Konzentrationsbereich hinweg durch Freundlich-Isothermen darstellen (Abb.30 u.31).

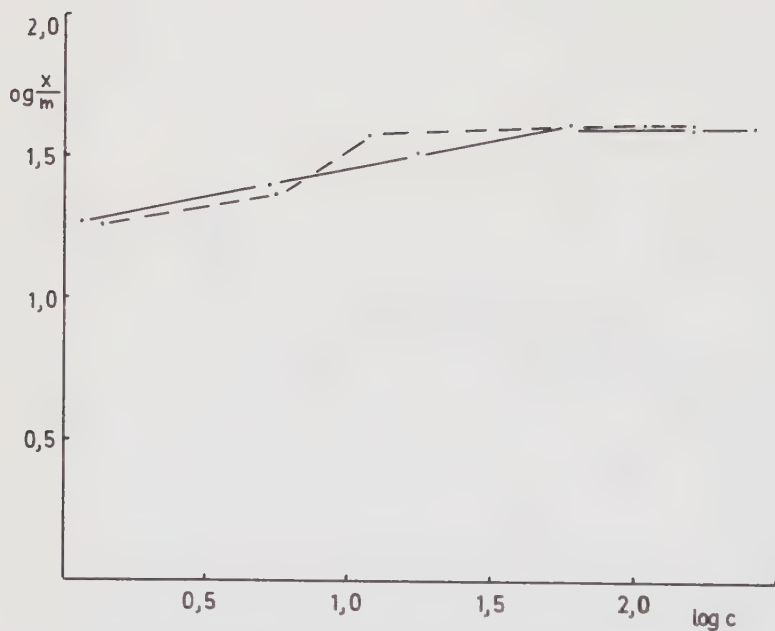


Abb. 30 Freundlich-Adsorptionsisothermen von grenzflächenaktiven quartären Ammonium- und Pyridiniumverbindungen an weissen Ton

— Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorobenzylammoniumchlorid

- - - Cetylpyridiniumchlorid

Dagegen entspricht die Adsorption von Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorobenzylammoniumchlorid und Cetylpyridiniumchlorid an weissen Ton über weite Konzentrationsbereiche einer Langmuir-Isotherme (Abb. 4).

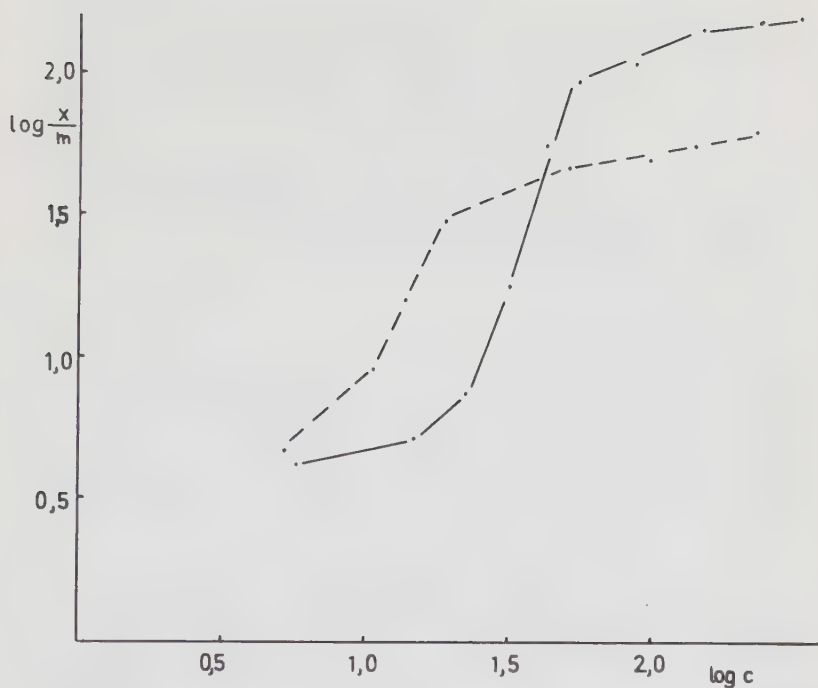


Abb. 31 Freundlich-Adsorptionsisothermen von grenzflächenaktiven quartären Ammonium- und Pyridiniumverbindungen an Aerosil

———— Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid
- - - - Cetylpyridiniumchlorid

2. Thixotropiemessungen an Hydrogelen des Bentonits

Die Veränderung der Thixotropie und der Quasiviskosität in Abhängigkeit von steigenden Konzentrationen an Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid wird bei thixotropen Bentonitkonzentrationen mit Hilfe eines Rotationsviskosimeters untersucht. Hierbei kann Abfall der Quasiviskosität (Abb.27) und Verminderung der thixotropen Eigenschaften beobachtet werden (Abb.26 u.32).

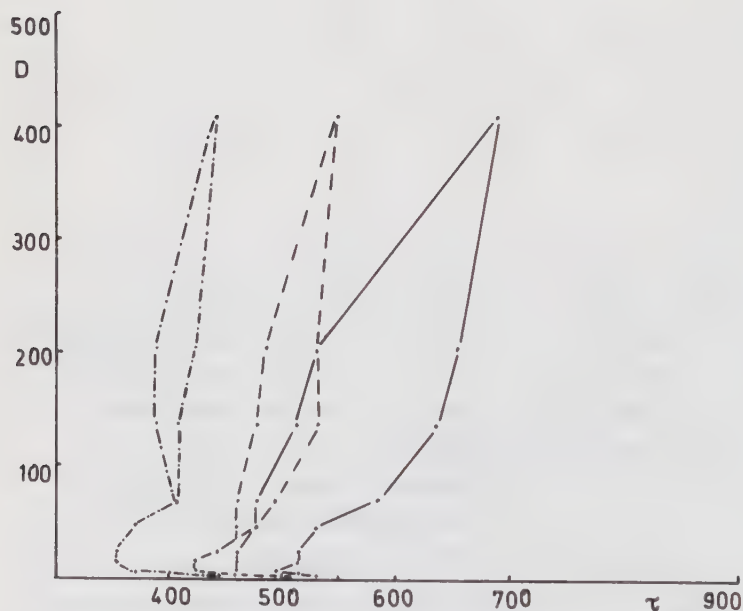


Abb. 32 Beeinflussung der Thixotropie von Hydrogelen des Bentonits durch Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid

- Bentonit 8 %
- - - - - Bentonit 8 % + Arzneistoff 0,5 %
- Bentonit 8 % + Arzneistoff 1,0 %

Bereits bei der Herstellung und Aufbewahrung von Versuchsansätzen aus einem Stammgel kann ein koagulierender Effekt von Invertseifen gegenüber Bentonitteilchen beobachtet werden, welcher eine Instabilität der Suspensionen durch rasche Sedimentation zur Folge hat.

Herstellung der Gele

Bentonit (12,5 %) wird mit Hilfe des Ekato-Labormix mit Emulgieransatz bei 2000 U.P.M. 5 Minuten in Wasser feinst verteilt und in einer Weithalsflasche einen Tag zur Quellung gebracht. Zur Herstellung der Versuchsansätze vermischt man in einer Reibschale das konzentrierte Stammgel, Invertseifenlösung und Wasser und homogenisiert erforderlichenfalls nochmals mit dem Ekato-Labormix. Vor Durchführung der Messungen erfolgt eine eintägige Lagerung der Ansätze bei Zimmertemperatur.

Durchführung der Hysteresismessung

Für die rheologischen Messungen dient der Rotationsviskosimeter "Rotovisco", Firma Haake Berlin (Versuchstemperatur $20^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}$).

Die kräftig geschüttelten Gelzubereitungen werden in das Messgefäß eingegossen, nach Eintauchen des Drehkörpers eine halbe Stunde der Ruhe überlassen, anschliessend 30 Sekunden bei höchster Umdrehungsgeschwindigkeit geschert. Nach 15 Sekunden Wartezeit erfolgt die Umschaltung auf die niederste Umdrehungsstufe, nach weiteren 15 Sekunden Ablesung des Zeigerausschlages (Skalenwert S). Die Messungen bei den jeweils nächst höheren Geschwindigkeitsstufen erfolgen in gleicher Weise.

Nach Erreichen der höchsten Geschwindigkeitsstufe sind die Skalenwerte der "Abwärts"-Kurve in analoger Weise wie für die vorgenannte "Aufwärts"-Kurve in umgekehrter Reihenfolge zu ermitteln.

Den Bestimmungen der Viskosität η , der Schubspannung τ und des Schergefälles D liegen folgende Beziehungen zugrunde:

$$\eta = U \cdot S \cdot K$$

U = eingestellter Geschwindigkeitsfaktor

S = abgelesener Skalenwert

K = Eichkonstante des Drehkörpers

(K = 8,714 für SV II prof./Messkopf 50
 = 0,856 für MV II prof./Messkopf 50
 = 8,699 für MV II prof./Messkopf 500)

$$\tau = A \cdot S$$

A = Schubfaktor (Gerätekonstante)

(A = 35,466 für SV II prof./Messkopf 50
 = 3,546 für MV II prof./Messkopf 50
 = 36,016 für MV II prof./Messkopf 500)

$$D = \frac{B}{U}$$

B = Scherfaktor (Gerätekonstante)

(B = 407)

Die Ermittlung der Ergebnisse ist im Prinzip den Angaben der Tabelle 3 zu entnehmen.

Die graphische Darstellung dieser Werte ergibt typische Hysteresiskurven. Messwerte der niedrigsten Umdrehungsstufen im untersten Bereich der Hysteresisschleifen sind aus messtechnischen Gründen weitgehend unberücksichtigt zu bleiben (59). Zur Erstellung der Quasiviskositätskurven (Abb.27) dienen Werte aus den Messungen der Abwärtskurven.

Tab. 3

Werte für Quasiviskosität η [cP], Schubspannung τ [dyn·cm⁻²] und Schergefälle D [sec⁻¹] eines 10%igen Bentonitgels in Gegenwart von Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammonium-chlorid 0,5 %

(S↑ = Skalenwert für Aufwärts-, S↓ = für Abwärtskurve)

U	S↑	S↓	η ↓ [cP]	τ ↑ [dyn·cm ⁻²]	τ ↓ [dyn·cm ⁻²]	D [sec ⁻¹]
162	28,5	-	44500	1010	-	2,5
81	26,5	-	22200	939	-	5,0
54	25,0	-	14100	885	-	7,5
27	25,0	-	6770	885	-	15,0
18	25,0	-	4400	885	-	22,6
9	26,5	27,8	2180	939	985	45,2
6	29,5	28,5	1490	1045	1010	67,8
3	31,8	29,5	770	1126	1045	135,6
2	33,0	30,5	532	1170	1080	203,5
1	35,0	-	296	1240	-	407,0

3. Ermittlung der Quasiviskosität η_Q von Suspensionen und Hydrogelen des Aerosils^R

Die bereits bei den mikrobiologischen Untersuchungen zu beobachtende Beeinflussung der Viskosität wässriger Aerosil-Dispersionen durch Invertseifen haben wir in breitem Bereich von Invertseifenkonzentrationen zwischen 0,001 und 3 % rheologisch untersucht (Abb. 7 u. 8).

Die Untersuchungen werden weitgehend wie bei Bentonit beschrieben durchgeführt.

Da die Messwerte von der Vorbehandlung der Zubereitungen ausserordentlich abhängig sind, ist es wesentlich, alle Versuche sehr einheitlich durchzuführen (Bestätigung der Ergebnisse durch 4- bis 6-malige Wiederholung der Messungen). Die Durchführung der Untersuchungen erfolgt unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Messeinrichtungen (Tab. 4).

Tab. 4

Messeinrichtungen für die rheologische Untersuchung von Suspensionen und Hydrogelen des Bentonits und Aerosils in Gegenwart von Cetylpyridiniumchlorid (CPC) und Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid (DDBA)

Gelbildner	Arzneistoff		Doppel messkopf 50/500	Drehkörper
Aerosil 8%	ohne Zusatz		50	MV II prof
	CPC	0,001-0,01%	50	
		0,02%	500	
		0,05 -3,0 %	50	
	DDBA	0,001-0,3 %	50	
		0,5 %	500	
		1,0 -5,0 %	50	
Bentonit 8%	ohne Zusatz		50	SV II prof
	DDBA	0,5 u. 1 %		
Bentonit 10%	ohne Zusatz			
	DDBA	0,5 u. 1 %		

II. Bakteriologische Untersuchungen mit Hilfe des Agardiffusionstestes

1. Arzneistoffabgabe verschiedener Antiseptika aus Suspensionen und Hydrogelen von kolloidaler Kieselsäure (Aerosil®) und von Silikaten

Die beschriebenen Befunde der Arzneistoffabgabe werden durch folgende Untersuchungsergebnisse ergänzt und erweitert:

a. Einfluss von kolloidaler Kieselsäure und von Silikaten auf die antibakterielle Wirksamkeit von Antiseptika

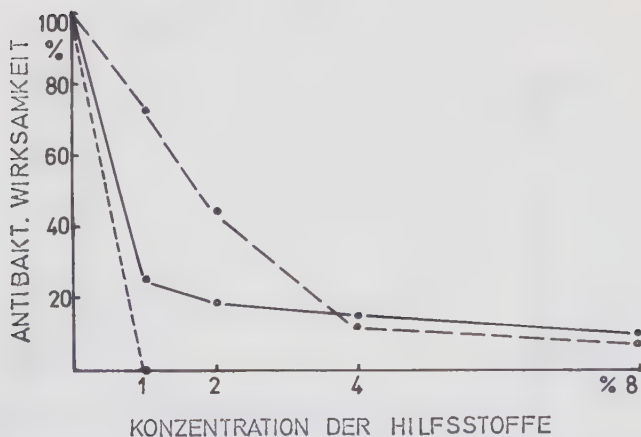


Abb. 33 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Aerosil, weissem Ton und medizinischer Kohle auf die antibakterielle Wirksamkeit von Cetylpyridiniumchlorid (0,1 %)

— Aerosil
- - - weisser Ton
..... medizinische Kohle

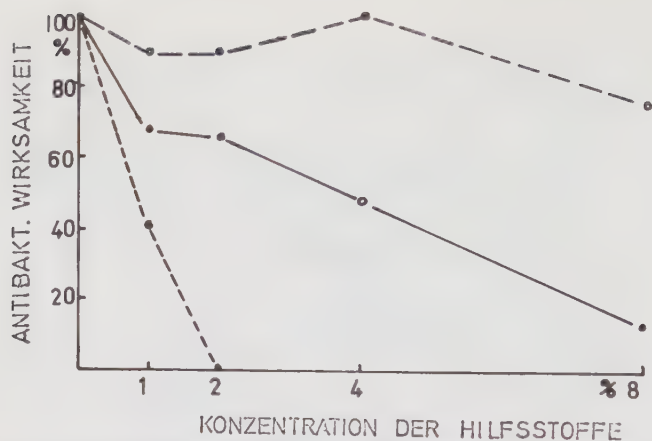


Abb. 34 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Aerosil, weissem Ton und medizinischer Kohle auf die antibakterielle Wirksamkeit von Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammonium-chlorid (1 %)

— Aerosil
 --- weisser Ton
 - - - - - medizinische Kohle



Abb. 35 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Aerosil, weissem Ton und medizinischer Kohle auf die antibakterielle Wirksamkeit von Brilliantgrün (0,1 %)

— Aerosil
 --- weisser Ton
 - - - - - medizinische Kohle

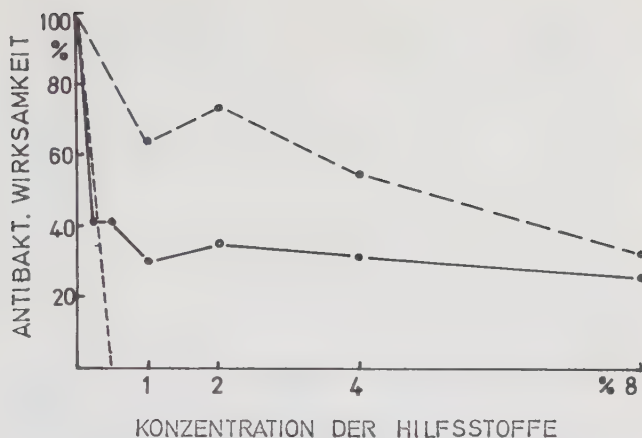


Abb. 36 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Aerosil, weissem Ton und medizinischer Kohle auf die antibakterielle Wirksamkeit von Phenylquecksilberacetat (0,03 %)

— Aerosil
 - - - - - weisser Ton
 medizinische Kohle

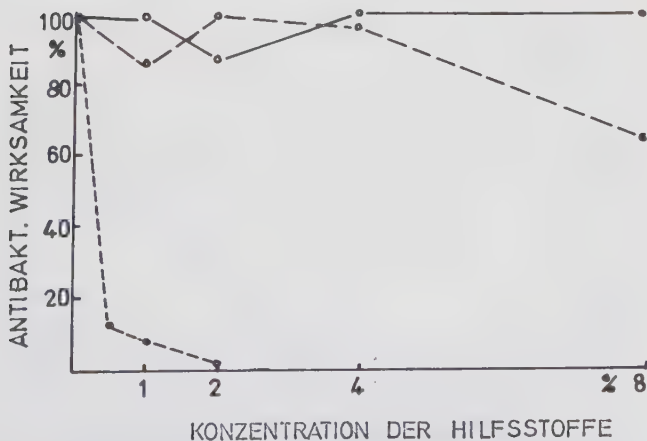


Abb. 37 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Aerosil, weissem Ton und medizinischer Kohle auf die antibakterielle Wirksamkeit von 8-Hydroxychinolinsulfat (0,5 %)

— Aerosil
 - - - - - weisser Ton
 medizinische Kohle

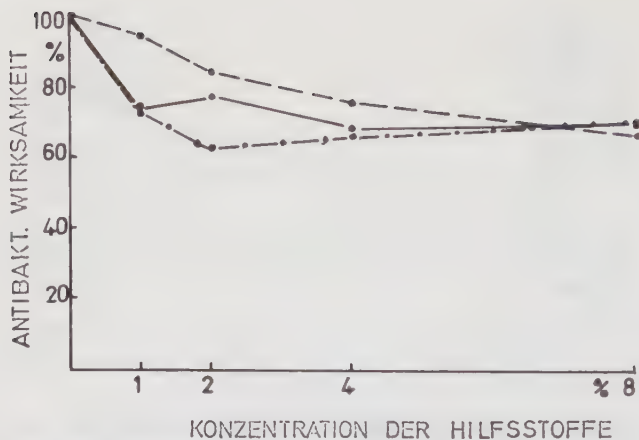


Abb. 38 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Aerosil, weissem Ton und Talk auf die Antibakterielle Wirksamkeit von 6-Sulfanilamido-2,4-dimethyl-pyrimidin-Natrium (1%)

— Aerosil
 - - - weisser Ton
 - · - · - Talk

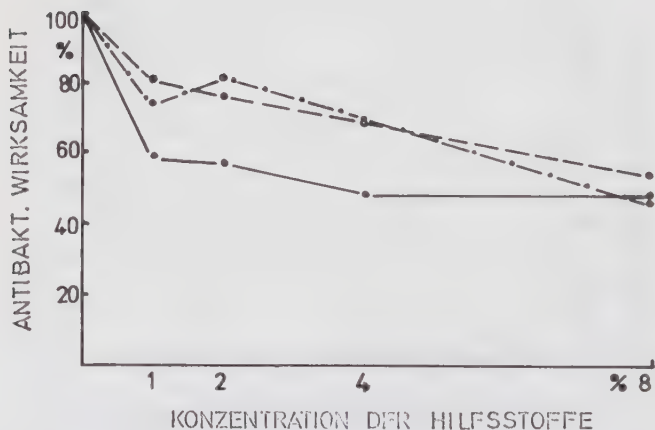


Abb. 39 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Aerosil, weissem Ton und Talk auf die antibakterielle Wirksamkeit von Dinatrium-2,7-dibrom-4-hydroxymercurifluorescein (0,1 %)

— Aerosil
 - - - weisser Ton
 - · - · - Talk

b. Einfluss von Bentonit und Magnesium-Aluminium-silikat (Veegum[®]) auf die antibakterielle Wirksamkeit von Antiseptika

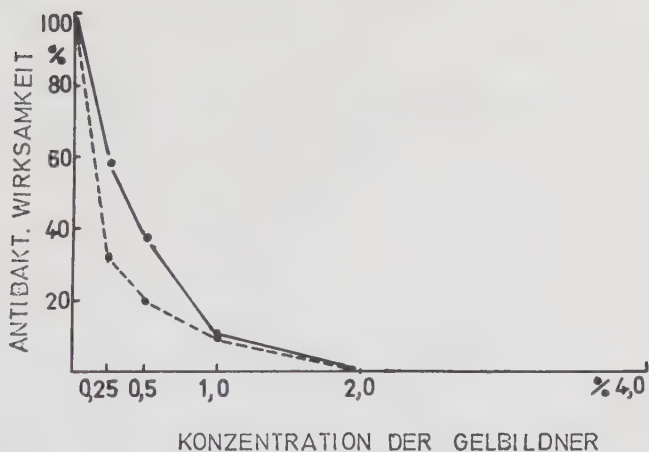


Abb. 40 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat (Veegum) auf die antibakterielle Wirksamkeit von Dodecyl-triphenyl-phosphoniumbromid (1 %)

———— Bentonit
 ---- Veegum

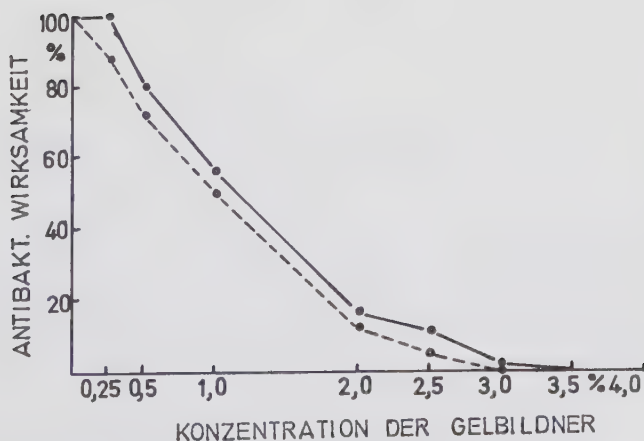


Abb. 41 Der Einfluss steigender Konzentrationen von Bentonit und Magnesium-Aluminiumsilikat (Veegum) auf die antibakterielle Wirksamkeit von Trypaflavin[®] (1 %)

———— Bentonit
 ---- Veegum

2. Beschreibung der mikrobiologischen Versuche

Die Untersuchungen erfolgen nach einem von E. Ullmann und K. Thoma modifizierten Agardiffusionstest (57).

Zu höherprozentigen ausgequollenen Stammgelen (Bentonit) und -suspensionen (Aerosil) werden die Arzneistoffe in gelöster Form hinzugefügt.

Teststamm: Staphylococcus aureus SG 511

Nähragar: a. Standard-I-Nähragar "Merck" (für die Untersuchungen von Bentonitdispersionen mit Ausnahme der Untersuchungsreihen: Penicillin-G-Natrium, Äthylmercurithiosalicylat-Natrium und Cetylpyridiniumchlorid)

b. Nähragar (für alle weiteren Untersuchungen):

Natriumchlorid	3,0
Pepton "Merck"	10,0
Fleischextrakt "Merck"	10,0
Agar-Agar "Merck"	14,5
Phosphatpufferlösung	ad 1000,0

Die quantitative Auswertung wird durch Interpolieren der Hemmhofdurchmesser (Mittelwerte aus 3-4 Bestimmungen) in Eichkurven der Wirkung wässriger Lösungen der Antiseptika vorgenommen (37). Bei allen Untersuchungen mit Ausnahme von Penicillin-G-Natrium, 8-Hydroxychinolinsulfat, Phenylquecksilberacetat, Äthylmercurithiosalicylat-Natrium und 6-Sulfanilamido-2,4-dimethylpyrimidin-Natrium, bei denen die Bebrütung der Ansätze sofort geschieht, erweist sich eine dreitägige Vordiffusion ($+4^{\circ}\text{C}$) als zweckdienlich. Die Stabilität des Penicillin-G-Natrium ist unter den Bedingungen des Versuches zu überprüfen.

III. Analytische Untersuchung der Arzneistoffabgabe aus Suspensionen und Hydrogelen von kolloidaler Kieselsäure (Aerosil[®]) und von Silikaten

1. Ermittlung der an Aerosil[®], weissen Ton und Talk nicht gebundenen Arzneistoffmenge

a. Analytisch-chemische Bestimmung der nicht adsorbierten Anteile

Nach Homogenisierung des Adsorbens mit der wässrigen Lösung des Antiseptikums in der Reibschale werden die Zubereitungen 20 Minuten bei 6000 U.P.M. zentrifugiert und aus 10 ml der überstehenden klaren Flüssigkeit titrimetrisch nach E.D. Carkhuff und W.M.F. Boyd (19) mit Natriumlaurylsulfat und p-Dimethylaminoazobenzol als Indikator der nicht gebundene Anteil bestimmt.

Suspensionen mit einem Gehalt von 1 % Arzneistoff sind 1 : 5 verdünnt, Zubereitungen mit 0,1 % Arzneistoff unverdünnt zu zentrifugieren.

b. Bestimmung der Arzneistoffabgabe durch Membran-Dialyse

10 ml wässrige Innenphase (Arzneistoff + Hilfsstoff) werden gegen 50 ml rein wässrige Aussenphase drei Tage bei 37°C in einem Schüttelthermostaten dialysiert.

Die Bestimmung von Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid erfolgt titrimetrisch (19), Dinatrium-2,7-dibrom-4-hydroxymercurifluorescein kann kolorimetrisch mit dem lichtelektrischen Kolorimeter nach B. Lange (Multiflex-Galvanometer, Empfindlichkeit 1 : 10, Grünfiltereinstellung, Ausschlagmethode) erfasst werden. Da die Messgenauigkeit von Dinatrium-2,7-dibrom-4-hydroxymercurifluorescein in Konzentrationen zwischen 0,0005 - 0,005 % am günstigsten liegt, sind die Lösungen im Verhältnis 1 : 100 zu verdünnen.

2. Vergleichende Untersuchung der mit verschiedenen Methoden erzielten Ergebnisse der Arzneistoffabgabe

Durch kritische Gegenüberstellung verschiedener Untersuchungsmethoden kann besonders eindringlich der Nachweis geführt werden, dass die Begriffe "Adsorption" an Hilfsstoffe und "Arzneistoffabgabe" aus hilfsstoffhaltigen Zubereitungen nur unter bestimmten, in der Anwendungspraxis selten zutreffenden Voraussetzungen korrespondieren.

So führt die Beurteilung der im Falle von Aerosil teilweise abweichenden Resultate (Abb. 44, 46 u. 47) zu dem Ergebnis, dass die untersuchten Arzneisubstanzen durch die mikrobiologische Methode des Agardiffusionstestes die stärkste Wertminderung erkennen lassen. Derartige Abweichungen sind insofern auch zu erwarten, als es sich hier um ein Verfahren handelt, bei welchem die Gesamtheit aller Einwirkungsmöglichkeiten in das Untersuchungsergebnis eingeht.

Die antibakterielle Wirkung (= Arzneistoffabgabe) wird dabei in besonderem Masse nicht nur von einer Adsorption des Arzneistoffes, sondern darüber hinaus von anderen physikalisch-chemischen Eigenschaften wie insbesondere der Viskosität der Zubereitungen mitbestimmt.

Bei den chemisch-analytischen Bestimmungen findet im Gegensatz dazu eine Abtrennung der nicht gebundenen Arzneistoffanteile statt, welche die Einbeziehung der weiteren Einflussmöglichkeiten ausschliesst. Bei den die Viskosität nicht wesentlich erhöhenden Ton- und Talk-Suspensionen werden daher auch übereinstimmende Resultate erzielt (Abb. 42, 43, 45-48).

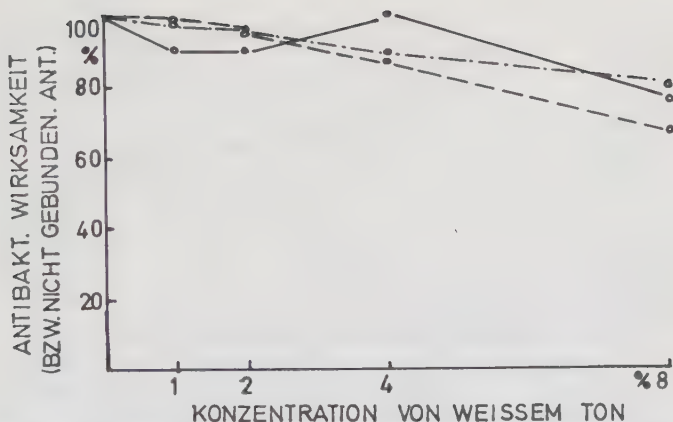


Abb. 42 Vergleich der mit verschiedenen Untersuchungsmethoden ermittelten Wirkstoffabgabe von Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammonium-chlorid (1%) in Gegenwart von weissem Ton

— Mikrobiologische Methode
 --- Analytische Methode
 -.-.- Dialyse-Methode

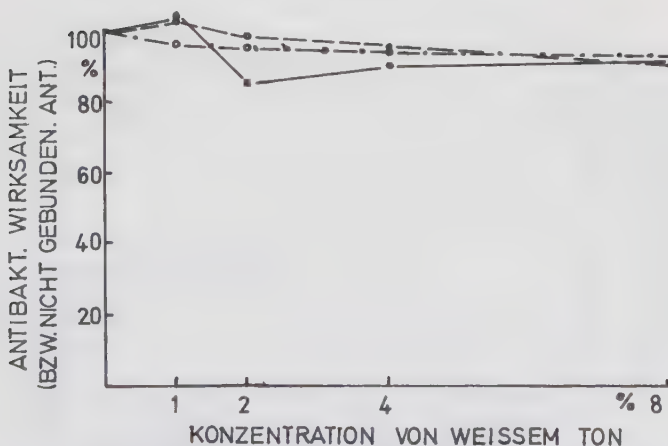


Abb. 43 Vergleich der mit verschiedenen Untersuchungsmethoden ermittelten Wirkstoffabgabe von Di-natrium-2,7-dibrom-4-hydroxymercurifluorescein (1%) in Gegenwart von weissem Ton

— Mikrobiologische Methode
 --- Analytische Methode
 -.-.- Dialyse-Methode

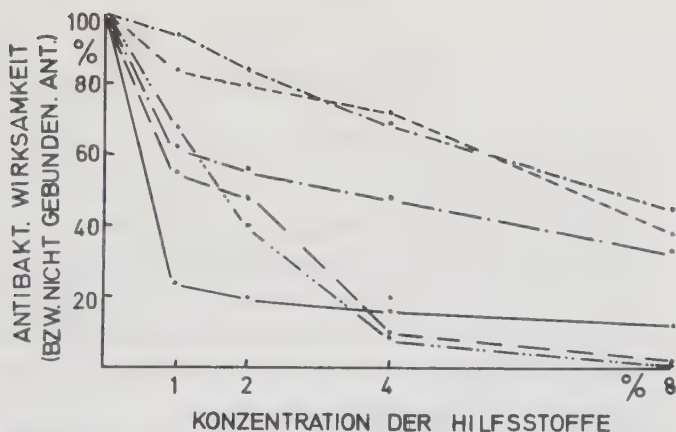


Abb. 46 Vergleich der mit verschiedenen Untersuchungsmethoden ermittelten Wirkstoffabgabe von Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid (0,1%) in Gegenwart von Aerosil, weissem Ton und Talk

Mikrobiologischer Befund: Analytischer Befund:

————— Aerosil	— · — · — Aerosil
----- weisser Ton	— · — · — weisser Ton
----- Talk	— · — · — Talk

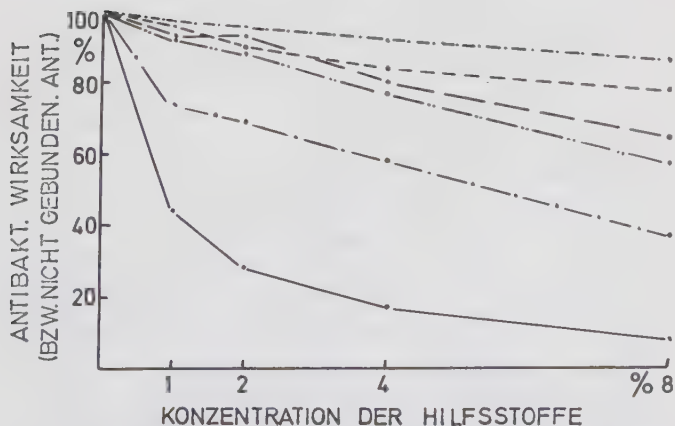


Abb. 47 Vergleich der mit verschiedenen Untersuchungsmethoden ermittelten Wirkstoffabgabe von Cetylpyridiniumchlorid (1 %) in Gegenwart von Aerosil, weissem Ton und Talk

Mikrobiologischer Befund: Analytischer Befund:

————— Aerosil	— · — · — Aerosil
----- weisser Ton	— · — · — weisser Ton
----- Talk	— · — · — Talk

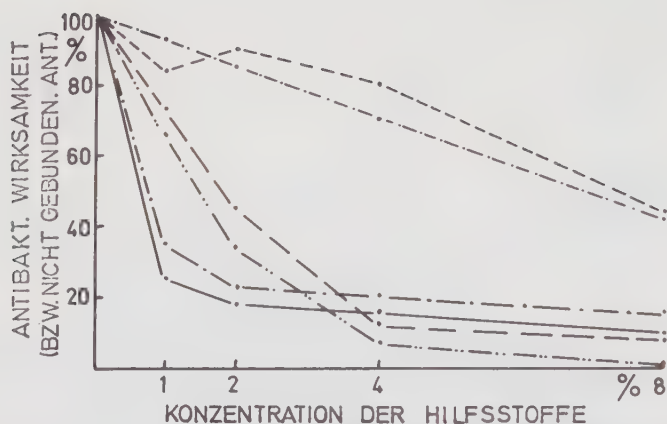


Abb. 48 Vergleich der mit verschiedenen Untersuchungsmethoden ermittelten Wirkstoffabgabe von Cetylpyridiniumchlorid (0,1 %) in Gegenwart von Aerosil, weissem Ton und Talk

Mikrobiologischer Befund:

- Aerosil
- - - - - weisser Ton
- - - - - Talk

Analytischer Befund:

- Aerosil
- weisser Ton
- Talk

3. Bestimmung der Sorptionskapazität von Bentonit

Zu jeweils unterschiedlichen Anteilen einer durch 24-stündiges Stehen vollständig ausgequollenen wässrigen Stammsuspension des Bentonits werden konstante Mengen der kationischen Arzneistoffe gelöst hinzugefügt, zwei Stunden mit einem Ruhrwerk behandelt, abzentrifugiert und die überstehenden Lösungen dekantiert. Der Bentonitanteil ist durch zweimalige Mazeration mit etwa 20 ml Wasser bei jeweiliger erneuter Zentrifugierung von nicht fest anhaftendem Arzneistoff zu reinigen. Die Bestimmung der nicht vom Bentonit gebundenen Anteile der Wirkstoffe erfolgt titrimetrisch aus den vereinigten Lösungen durch Flockungsanalyse gegen Natriumcetylsulfat (58).

Die Herstellung von H^+ -Bentonit erfolgt nach W.G. Gorman und E.P. Guth (28).

D. Zusammenfassung

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen dienten der qualitativen und quantitativen Aufklärung von Wechselbeziehungen zwischen Arzneistoffen und anorganischen Hilfsstoffen auf Siliciumbasis. Die mikrobiologischen, chemisch-analytischen und physikalisch-chemischen Befunde ergeben die nachfolgenden, für die Herstellung von arzneilichen Hydrogelen, Salben, Emulsionen und Suspensionen wichtigen Erkenntnisse:

1. Chemische Struktur und physikalisch-chemische Eigenschaften der untersuchten anorganischen Arzneihilfsstoffe auf Siliciumbasis bestimmen weitgehend die Möglichkeit und das Ausmass von Wechselwirkungen mit Antiseptika und Chemotherapeutika.
2. Grenzflächenaktive quartäre Ammoniumverbindungen werden an amorphe, kolloide Kieselsäure (Aerosil®) erheblich, in begrenztem Umfang auch an weissen Ton und Talk adsorbiert.
Wie aus den Untersuchungen hervorgeht, bleibt jedoch selbst bei sehr hohen Aerosil®- und geringen Arzneistoffkonzentrationen im Gegensatz zu weissem Ton eine Restwirksamkeit der Invertseifen erhalten.
3. Der Kurvenverlauf der Adsorptionsisothermen der Invertseifen Cetylpyridiniumchlorid und Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid wird durch die kritische Micellkonzentration dieser Assoziationskolloide bestimmt. Das S-förmige Kurvenbild der Aerosil®-Isothermen entspricht dem Typ einer Mehrschicht-Adsorption, wobei die im niederen Konzentrationsbereich geringfügige Adsorption von Einzelmolekülen im Bereich

der Molekül ASSOZIIERUNG eine sprunghafte Erhöhung erfährt. Arzneistoffmicellen werden in wesentlich stärkerem Masse gebunden.

4. Die Schichtstruktursilikate weisser Ton und Talk binden die untersuchten Invertseifen nur in geringerem Ausmass. Das Adsorptionsverhalten weist gegenüber Aerosils^(R) erhebliche Unterschiede auf und entspricht den Adsorptionsisothermen nach Langmuir.
5. Die Quasiviskosität wässriger Dispersionen des Aerosils^(R) wird durch Invertseifen konzentrationsabhängig beeinflusst. In Gegenwart von Cetylpyridiniumchlorid und Dodecyl-dimethyl-3,4-dichlorbenzylammoniumchlorid sind signifikante Viskositätsmaxima zu beobachten, welche bei höheren Arzneistoffkonzentrationen wiederum abgebaut werden.
6. Die Antiseptika und Chemotherapeutika 8-Hydroxychinolinsulfat, p-Chlor-m-Kresol, Äthylmercurithiosalicylat-Natrium, 6-Sulfanilamido-2,4-dimethylpyrimidin-Natrium und Dinatrium-2,7-dibrom-4-hydroxymercurifluorescein werden unabhängig von ihrem Ladungssinn aus wässrigen Suspensionen des Aerosils^(R) gut bzw. befriedigend abgegeben. Phenylquecksilberacetat und das Farbstoffantiseptikum Brillantgrün werden nach Inkorporierung in wässrige Aerosilsuspensionen stark vermindert abgegeben.
7. Silikatische Arzneihilfsstoffe vom Typ der Montmorillonite heben bereits in sehr geringer Konzentration (3-4 %) infolge Ionenaustausch die Wirksamkeit kationischer Arzneistoffe auf.
Es erscheint daher dringend notwendig, in Vorschriftenammlungen bzw. Arzneibuchmonographien entsprechende Hinweise aufzunehmen.

Anionische Arzneistoffe werden hingegen in montmorillonithaltigen Zubereitungen nicht sorbiert und aus Suspensionen und Hydrogelen sehr gut abgegeben.

8. Das Bindungsvermögen von Bentonit gegenüber kationischen Arzneistoffen kann durch zusätzliche interlamellare Sorption erheblich über den für anorganische Kationen bekannten Werten der Austauschkapazität liegen und wird durch Molekulargewicht und Struktur des Arzneimittelkations beeinflusst.
9. Wie aus den mikrobiologischen Untersuchungen der Wirksamkeit von Phenylquecksilberacetat und 8-Hydroxychinolinsulfat in Gegenwart von Bentonit hervorgeht, kann der Begriff der "Kationenaktivität" eines Arzneistoffes milieubedingten Abhängigkeiten unterworfen sein. Die beiden im alkalischen Milieu der Montmorillonite (pH 9,5 - 10,8) nicht bzw. schwach dissoziierten Antiseptika unterliegen daher nicht oder weniger dem Kationenaustausch und zeigen sehr gute bis bemerkenswerte Wirksamkeit.
10. Zwischen den natürlich vorkommenden, den Anforderungen der Arzneibücher entsprechenden Bentoniten und dem standardisierten Produkt Veegum[®] bestehen hinsichtlich ihres wertmindernden Einflusses auf kationische Arzneistoffe keine wesentlichen Unterschiede.
11. Die infolge Austausch gegen organische Arzneimittelkationen verursachte Lipophilierung der Bentonite setzt das Quellvermögen, die Stabilität und die thixotropen Eigenschaften von Hydrogelen und Suspensionen des Bentonit stark herab.

E. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Anderson, A.J. und E.M. Plein, J.pharmac.Sci. 52, 814 (1963).
2. Barr, M. und E.S. Arnista, J.Amer.pharmac.Assoc., sci.Edit. 46, 486 (1957).
3. Barr, M., ebenda 46, 490 (1957).
4. Barr, M. und E.S. Arnista, ebenda 46, 493 (1957).
5. Barr, M. und E.P. Guth, ebenda 39, 646 (1950).
6. Barr, M. und E.P. Guth, ebenda 40, 9 (1951).
7. Barr, M. und E.P. Guth, ebenda 40, 13 (1951).
8. Barrer, R.M. und D.M. MacLeod, Trans.Faraday Soc. 51, 1290 (1955).
9. Batuyos, N.H. und E.A. Brecht, J.Amer.pharmac.Assoc., sci. Edit. 46, 524 (1957).
10. Bauer, G. und W. Stöber, Kolloid-Z. 160, 142 (1958).
11. Bauer, G. und W. Stöber, ebenda 167, 27 (1959).
12. Biedebach, F. und A. Häußler, Südd.Apoth.Ztg. 89, 368 (1949).
13. Boehm, H.-P. und W. Gromes, Angew.Chem. 71, 65 (1959).
14. Bogs, U., Aerosil zur Herstellung von Extractum Belladonnae, 23.10.1958, Frankfurt (M).
15. Brockemeyer, E.W. und E.P. Guth, J.Amer.pharmac.Assoc., sci.Edit. 44, 706 (1955).
16. Brooks, C.S., J.Colloid Sci. 13, 522 (1958).
17. Brunauer, S., P.H. Emmet und E. Teller, J.Amer.chem.Soc. 60, 309 (1938).
18. Brünner, H., Pharm.Ind. 20, 581 (1958).
19. Carkhuff, E.D. und WM.F. Boyd, J.Amer.pharmac.Assoc., sci.Edit. 43, 240 (1954).
20. Czetsch-Lindenwald, H.v., Pharm.Ind. 19, 5 (1957).
21. Czetsch-Lindenwald, H.v., Scient.pharm. 27, 228 (1959).
22. Danti, A.G. und E.P. Guth, J.Amer.pharmac.Assoc., sci.Edit. 46, 249 (1957).
23. Darlington, R.C. und E.P. Guth, J.Amer.pharmac.Assoc., pract.Edit. 11, 82 (1950).

24. Deluca, P.P. und H.B. Kostenbauder, J.Amer.pharmac.Assoc., sci.Edit. 49, 430 (1960).
25. E.P. 664830
26. Evcim, N. und M. Barr, J.Amer.pharmac.Assoc.,sci.Edit. 44, 570 (1955).
27. Fiedler, H.-P. und H. Preusch, Arzneimittel-Forsch. 3, 415 (1953).
28. Gorman, W.G. und E.P. Guth, J.Amer.pharmac.Assoc.,sci.Edit. 48, 21 (1959).
29. Greenland, D.J. und J.P. Quirk, Clays und Clay Minerals 2, 484 (1962).
30. Greenland, D.J. und J.P. Quirk, J.phys.Chem. 67, 2886 (1963).
31. Gstirner, F. und J. Knipp, Pharm.Ind. 24, 475 (1962).
32. Hofmann, U., Angew.Chem. 68, 53 (1956).
33. Iler, R.K., The Colloid Chemistry of Silica and Silicates, New York 1955.
34. Jewstropjew, K.S. und N.A. Toropow, Einführung in die Silikat-chemie, Wiesbaden-Berlin 1958.
35. Jordan, J.W., B.J. Hook und C.M. Finlayson, J.phys.Colloid. Chem. 54, 1196 (1950).
36. Kivel, J., F.C. Albers, D.A. Olsen und R.F. Johnson, J.physic.Chem. 67, 1235 (1963).
37. Klein, P., Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.
38. Kuhn, A., Kolloidchemisches Taschenbuch, Leipzig 1960.
39. Kuno, H., R.Abe und S. Tahara, Kolloid-Z. 198, 77 (1964).
40. Mortensen, J.L., Clays and Clay Minerals 2, 530 (1962).
41. Münzel, K., Pharmaz.Ztg. 106, 329 (1961).
42. Nakashima, J.Y. und O.H. Miller, J.Amer.pharmac.Assoc., pract.Edit. 16, 496 (1955).
43. Olphen, H.van, An Introduction to Clay Colloid Chemistry, New York-London 1963.
44. Rose, G.R.F., A.S. Weatherburn und C.H. Bayley, Textile Research J. 21, 427 (1951).

45. Saito, S., Kolloid-Z. 154, 19 (1957).
46. Schaller, P., Dissertation E.T.H. Zürich (1962).
47. Scholtan, W., Medizin und Chemie 5, 295 (1956).
48. Slabaugh, W.H. und J.C. Culbertson, J.phys.Colloid.Chem.
55, 744 (1951).
49. Sorby, D.L. und E.M. Plein, J.pharmac.Sci. 50, 355 (1961).
50. Steiger-Trippi, K., Schweiz.Apotheker-Ztg. 96, 985 (1958).
51. Stöber, W., Kolloid-Z. 145, 17 (1956).
52. Stöber, W., ebenda 149, 39 (1956).
53. Stöber, W., G. Bauer und K. Thomas, Liebigs Ann.Chem.
604, 104 (1957).
54. Stöber, W., und G. Bauer, Wiss.Forsch.Ber. 66, 31 (1957).
55. Tamamushi, B. und K. Tamaki, "Surface Activity: Proceedings
of the Second International Congress", London
3, 449 (1957).
56. Tamamushi, B. und K. Tamaki, Trans.Faraday Soc. 55, 1007 (1959).
57. Ullmann, E. und K. Thoma, Arzneimittel-Forsch. 9, 708 (1959).
58. Ullmann, E., K. Thoma und W. Dörflinger, Dtsch.Apotheker-Ztg.
100, 33 (1960).
59. Vogt, H., Pharm.Ind. 23, 331 (1961).

Lebenslauf

Erich Wolferseder

geboren am 30.7.1935 in Otzing/Ndb.,
als Sohn des Landwirts Otto Wolfer-
seder und seiner Ehefrau Anna, geb.
Wagner

Schulbildung:

1941 - 1946 Volksschule, Otzing
1946 - 1951 Kloostergymnasium in
Niederalteich/Ndb.
1951 - 1954 Humanistisches Gymnasium,
Passau

Reifeprüfung:

13.7.1954 Humanistisches Gymnasium,
Passau

Berufsausbildung:

Praktikantenzeit:

1954 - 1956 Marien-Apotheke, Regens-
burg

Pharmazeutisches

Vorexamen:

19.9.1956, Regensburg

Studium der

Pharmazie:

WS 1956/57 bis WS 1959/60 an der
Universität München

Pharmazeutische

Prüfung:

30.5.1960, München

Kandidatenzeit:

Juni mit November 1960 Preysing-
Apotheke, München

Bestellung als

Apotheker:

14.7.1961, München

Wissenschaftliche

Arbeit:

November 1960 bis Juli 1964, unter
Anleitung von Frau Prof. Dr. E. Ullmann
am Institut für Pharmazie und Lebens-
mittelchemie der Universität München,
Direktor Prof. Dr. E. Bamann

